

Versuche zur lokalen und allgemeinen Verträglichkeit
von parenteral verabreichtem Hexachlorophen
und Tetrachlorkohlenstoff (in Form von Ecobol)
bei der Leberegelkrankheit der Schafe und Rinder

Werner Strehl

1960

Aus der Medizinischen Tierklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Ullrich

VERSUCHE ZUR LOKALEN UND ALLGEMEINEN VERTRÄGLICHKEIT
VON PARENTERAL VERABREICHTEM HEXACHLOROPHEN UND
TETRACHLORKOHLENSTOFF (IN FORM VON ECOBOL) BEI DER
LEBEREGELKRANKHEIT DER SCHAFE UND RINDER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Werner Strehl
aus Nürnberg

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf
Referent: Professor Dr. K. Ullrich

Tag der Promotion: 27. Juli 1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Chemisch-physikalische und physiologisch-pharmakologische Eigenschaften von Hexachlorophen (Compound G - 11) und Tetrachlorkohlenstoff	2
III. Hexachlorophen und Tetrachlorkohlenstoff zur Behandlung der Leberegelkrankheit von Schaf und Rind unter besonderer Berücksichtigung von Verträglichkeit und Wirksamkeit (anhand der Literatur)	6
IV. Eigene Untersuchungen	14
A. Material und Methodik	14
B. Versuchsergebnisse	16
Versuchsreihe I	
Hexachlorophen bei Schafen	17
Versuchsreihe II	
Hexachlorophen bei Rindern	23
Versuchsreihe III	
Ecobol bei Schafen	32
Versuchsreihe IV	
Ecobol bei Rindern	42
V. Besprechung der Ergebnisse	52
VI. Zusammenfassung	55
VII. Literaturverzeichnis	56
Lebenslauf	61



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0042

I. EINLEITUNG

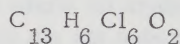
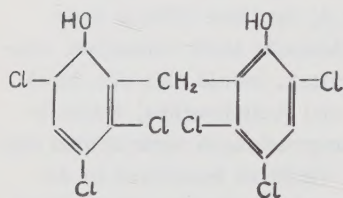
Der bei Schafen und Rindern durch den Befall mit *Fasciola hepatica* hervorgerufene wirtschaftliche Schaden ist statistisch kaum erfaßbar. Nur die durch Todesfälle und Beschlagnahme erkrankter Lebern festgestellten Verluste lassen sich zahlenmäßig ausdrücken. So wurden z. B. im Jahre 1954 in Westdeutschland Lebern im Werte von 7 Millionen Deutsche Mark verworfen. Dieser Betrag wird aber um ein Vielfaches überschritten, sobald man den durch frühzeitige Sterilität und Schlachtung, Milch- und Fleischverlust, Entwicklungsstörungen der Jungtiere und vermehrten Futterverbrauch verursachten und nur indirekt erfaßbaren Schaden berücksichtigt. Nicht zu berechnen ist die Gefahr, die jeder Parasitenträger als Ansteckungsquelle für die übrigen Tiere des Bestandes ist.

Neben der Prophylaxe, der Ausmerzung des Zwischenwirtes von *Fasciola hepatica*, *Limnea truncatula*, ist die direkte Behandlung der erkrankten Tiere von größter Bedeutung. In den letzten 30 Jahren wurde die Leberegelseuche hauptsächlich mit peroral zu verabreichenden Mitteln behandelt. In neuester Zeit mehren sich die Versuche zur parenteralen Applikation leberegelwirksamer Substanzen.

Bei der Bewertung eines Therapeutikums ist neben seiner ätiotropen Wirkung auch eine größtmögliche Verträglichkeit und Unschädlichkeit für den Organismus von Bedeutung. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es, die Verträglichkeit von parenteral an Schafe und Rinder verabreichtem Hexachlorophen und Tetrachlorkohlenstoff (in Form von Ecobol = 50 %ige, wäßrige, stabilisierte Tetramethanemulsion) zu untersuchen.

II. CHEMISCH-PHYSIKALISCHE UND PHYSIOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON HEXACHLOROPHEN (Compound G - 11) UND TETRACHLORKOHLSTOFF

Hexachlorophen ist ein chloriertes Phenolderivat mit folgender Strukturformel:



2,2'-dehydroxy-3,5,6,3',5',6'-hexachlorodiphenylmethan

Nach der Pharmacopoeia of the USA (1955) ist Hexachlorophen eine weiße, kristalline Substanz. Es ist geruchlos oder hat nur einen leichten Phenolgeruch.

Hexachlorophen ist in Wasser unlöslich, dagegen leicht löslich in Aceton, Alkohol und Äther sowie in Chloroform und verdünnten Lösungen von Alkalihydroxyden. Gregg und Zopff (1951) konnten es leicht lösen in Propylenglykol, Polyäthylenglykol 400 (Polyäthylenglykolmonomethyläther Molekulargewicht 400), in verschiedenen Pflanzenölen und in wäßrigen Lösungen von Tween 20 und 80.

Der Schmelzpunkt liegt zwischen 161° und 167° Celsius.

Die Substanz hat als Hautdesinfiziens (z. B. in Form des pHisoHex) weite Verbreitung gefunden. Bei der Inkorporation in Seifen (Hexachlorophene Soap, Bac - Seife, 8 x 4 - Seife, Rexona - Seife, Satinasept etc.) wird nur eine der beiden Hydroxylgruppen neutralisiert, wodurch eine hohe keimtötende Wirkung erhalten bleibt. Gegen grampositive Keime ist Hexachlorophen wirksamer als gegen gramnegative. Es tötet nach Hauschild (1957) Hautbakterien schon nach 3 Minuten langem Waschen ab. Daraus ergibt sich die nach seiner Meinung große Bedeutung der Desinfektionskraft von Hexachlorophen für die praeoperative Händereinigung.

Bei der Therapie der Leberegelkrankheit ist die Anwendung des Hexachlorophens nach Dorsman (1959) so lange nicht ratsam, bis eine Gefährdung des Menschen durch den Genuß von Fleisch und Milch behandelter Tiere ausgeschlossen ist.

Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4 , Chlorkohlenstoff, Carboneum tetrachloratum, Tetrachlormethan) ist eine farblose, chloroformähnliche Flüssigkeit mit dem Molekulargewicht 153,84.

Die Dichte beträgt bei 20° Celsius 1,5939, der Siedepunkt liegt bei 76° Celsius, der Erstarrungspunkt bei $-22,9^\circ$ Celsius.

Über die Wirkungen des CCl_4 auf den Organismus - speziell auf die Leber - liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Kiessling (1921) beschreibt eine Hämolyse der Erythrocyten, die nach CCl_4 -Applikation am isolierten Froschherzen auftritt.

Maloff (1928) beobachtete bei Hunden nach mehrmaliger CCl_4 -Inhalation einen Anstieg des Fettgehaltes der Leber von 3 % auf 24 %.

Stakiewics, Juszkievics und Romanowska (1955) untersuchten bei Schafen den Calcium-, Phosphor-, Glukose- und Cholesterinspiegel nach Applikation von CCl_4 . Sie fanden nach der subcutanen Verabreichung von 3 ccm pro Tier am 3. Tag ein Absinken des Calciumblutspiegels um 1,12 - 1,37 mg%, bei Glukose ein Absinken um 4,97 - 33,1 mg%, während der Cholesterinspiegel anstieg. Der Calciumspiegel erreichte nach ca. 7 Tagen die Norm, der erniedrigte Glukose- und der erhöhte Cholesterinspiegel waren noch 8 Tage post injectionem vorhanden. Der Phosphorspiegel wurde von der CCl_4 -Applikation nur unwesentlich beeinflusst.

Osman, Muran und Necmeddin (1955) untersuchten die Wirkung von CCl_4 auf den Stoffwechsel von Cholesterin und Protein. Sie injizierten Kaninchen subletale Dosen dieses Mittels und beobachteten eine Zunahme des Serumcholesterins und des Serumproteins, besonders des Albumins. Sie führen dies auf eine stimulierende Beeinflussung der Proteinsynthese in der Leber zurück. Erst bei zunehmender und histologisch gesicherter Leberschädigung kommt es zur Abnahme des Serumproteins in allen Fraktionen. Nach Christle und Judah (1954) wird in der Leber von Ratten nach CCl_4 -Applikation die intermediäre Protein- und Aminosäuren-Dissimilation gehemmt. Für Glutaminsäure und α -Ketoglutarinsäure wurde eine Senkung der Oxydationsrate in der Leber nachgewiesen. Sie sprechen die Vermutung aus, daß auch die oxydative Desaminierung anderer Aminosäuren durch CCl_4 eine Hemmung erfährt.

Kaltenbach (1959) stellte bei Ratten und Mäusen eine Bluteosinopenie nach subcutaner Verabreichung von 0,5 ccm CCl_4 /kg - gelöst in Oleum Sesami - nach 1/2 - 1 1/2 Stunden fest. Er führt diese Eosinopenie auf eine

Anreicherung der Leber mit gewissen Aminosäuren zurück, konnten doch auch Harris und Lang (1952) nach Applikation von L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure an Ratten eine Bluteosinopenie beobachten. Das übrige weiße Blutbild blieb unbeeinflusst. Die Annahme, daß der Behandlungserfolg der CCl_4 -Therapie bei der Leberegelseuche nicht so sehr durch eine primäre toxische Wirkung auf die Trematoden selbst, als vielmehr durch eine markante Milieuverschlechterung erzielt wird, scheint naheliegend; denn Sebera (1955) konnte nachweisen, daß eine in vitro-Wirksamkeit von CCl_4 gegenüber *Fasciola hepatica* erst nach 2 Stunden Aufenthalt der Leberegel in einer 0,5 %igen CCl_4 -Gallelösung eintrat.

Wells (1925) konnte nach peroraler CCl_4 -Verabreichung an Hunde in der Galle nur geringe Mengen dieser Substanz nachweisen. Dagegen nahmen Hilz und Scheuble (1928) und Keusch (1951) an, daß die Wirkung des CCl_4 durch die Galle vermittelt wird. Nach Brednow und Jensen (1929) wird CCl_4 nicht mit der Galle ausgeschieden. Sie kommen deshalb zu dem Schluß, daß CCl_4 vom Leberegel aus dem Blut aufgenommen wird, welches nach van Grembergen (1950) die Hauptnahrung des Leberegels ist. Auch bei den Versuchen von Grawert und Eichmann (1930) konnte bei der Schlachtung von mit CCl_4 behandelten Rindern kein Tetrachlorkohlenstoff in der Galle der Gallenblasen bzw. der Gallengänge nachgewiesen werden. Damit wird die Vermutung Mareks (1917) bestätigt, daß das Absterben des Leberegels durch Aufnahme des Wirkstoffes aus dem Blut erfolgt. Lienert (1959) konnte zeigen, daß peroral an Ratten verabreichter CCl_4 in der von diesen Tieren noch gut vertragenen Dosis von 1 ccm/kg Körpergewicht auch dann die Leberegel tötet, wenn sie in die Subcutis der Versuchstiere implantiert werden. Demnach kommt die leberegelschädigende Wirkung des CCl_4 durch das Blut des Wirtes und nicht durch die Vermittlung der Galle zustande. Daß peroral verabreichter CCl_4 im Blut vorkommt, konnte Keusch (1951) nachweisen. 30 Stunden nach peroraler Applikation von 2 ccm CCl_4 in Erdnußöl fand er im venösen Blut der Vena jugularis 78 mg%. Nach Lamson (1923) ist CCl_4 im Blutserum im Verhältnis 1 : 1030 (97,1 mg%) löslich. Robbins (1929) stellte im Pfortaderblut von mit CCl_4 behandelten Hunden 13 - 26 mg% fest, während sich im arteriellen Blut keine nachweisbaren Mengen fanden.

Über den Einfluß von CCl_4 auf den Milchertrag bei Büffeln (nach intraruminaler Behandlung) berichtet Shaginyan 1955 (zit. n. Cielecky und Kovács 1959), daß es zu einem Abfall um 50 % während 3 - 5 Tagen kommt. Bathory und Szabo (1958) erwähnen quantitative und Horvath (1958) quantitative sowie qualitative Änderungen des Milchertrages. Cielecky und

Kovács (1959) fanden, daß bei einer Dosis von 4 g CCl_4 pro 100 kg Körpergewicht bei einem Maximum von 20 g pro Tier mit gleichen Teilen Paraffinöl und 1 g% Novocain-Base keine Änderung des Milchertrages eintrat. Der Fettgehalt der Milch war bei einigen Tieren nach der Behandlung höher als vorher. Die CCl_4 -Ausscheidung durch die Milch war in den beiden ersten Tagen nach der Verabreichung am höchsten, doch überstieg sie nie 3 mg/ltr. Spuren von CCl_4 wurden bei einigen Tieren noch am 7. Tag gefunden, jedoch in keinem Fall am 10. Tag. Vereinzelt zeigten die ersten beiden Gemelke einen veränderten Geschmack und Geruch, der jedoch von dem des CCl_4 abwich. Die Autoren nehmen an, daß dies eventuell auf Zerfallsprodukte der abgetöteten Leberegel zurückzuführen ist. Der CCl_4 -Gehalt des Fettes schien mit der Fettmenge anzusteigen, überstieg jedoch nie 5 mg%/ltr. Im Fett konnten abweichender Geschmack und Geruch nicht festgestellt werden. Die Verfasser kommen zu dem Schluß, daß vom Standpunkt der Lebensmittelhygiene Milch und Milchprodukte von mit CCl_4 behandelten Kühen nicht zu beanstanden sind.

III. HEXACHLOROPHEN UND TETRACHLORKOHLLENSTOFF ZUR BEHANDLUNG DER LEBEREGELKRANKHEIT VON SCHAF UND RIND UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON VERTRÄGLICHKEIT UND WIRKSAMKEIT (anhand der Literatur)

Hirschler berichtet 1957 zum ersten Mal über das Hexachlorophen. Aus einer Reihe geprüfter Substanzen konnte er bei einem Schaf nach einmaliger subcutaner Injektion von Hexachlorophen (200 mg/kg Körpergewicht gelöst in absolutem Alkohol) nach 5 Tagen keine Leberegeleier im Kot mehr nachweisen. Bei der Schlachtung am 9. Tag nach der Applikation wurden bei der Sektion in den Gallengängen keine Leberegel gefunden. Auf Grund dieser Ergebnisse prüfte Dorsmann (1959) das Hexachlorophen in verschiedenen Dosen bei 30 Kühen. Drei Kühe erhielten 40 mg/kg Körpergewicht in alkoholischer Lösung subcutan. Obwohl diese Dosis nur den fünften Teil der von Hirschler verwendeten betrug, starb ein Tier 6 Tage nach der Behandlung. Die beiden anderen Tiere zeigten am 3. Tag nach der Behandlung leichte Intoxikationserscheinungen. Die Schlachtung ergab kein Vorhandensein von Leberegeln. Bei Dosierungen von 20, 15, 10, 5 mg/kg Körpergewicht wurden derartige Nachteile nicht beobachtet. In weiteren Versuchen injizierte Dorsmann das Hexachlorophen in Olivenöl statt in Alkohol gelöst ebenfalls subcutan. Einmalige Gaben von 15 mg pro kg Körpergewicht töteten alle oder fast alle geschlechtsreifen Egel ab. Nach peroraler Verabreichung des Mittels als ölige Lösung oder wäßrige Suspension schien die Wirksamkeit nahezu genau so gut zu sein wie nach subcutaner Injektion. Er bemerkt noch, daß es infolge der langsamen subcutanen Resorption bei Verwendung von Hexachlorophen in Olivenöl (100 mg pro ccm) zu einer starken Schwellung an der Injektionsstelle kam, die einige Wochen bestehen blieb.

In Deutschland machte Federmann (1959) als Erster Versuche mit Hexachlorophen (inzwischen als Bilevon "Bayer" im Handel). Er führte seine Untersuchungen an 1011 Schafen verschiedener Rasse und verschiedenen Alters und an 35 Rindern durch. 911 Schafe wurden oral, 100 subcutan behandelt. Zur oralen Behandlung diente ein 30 %iger sog. "Wetttable Powder" von Hexachlorophen, zur subcutanen Injektion eine 15 %ige ölige Lösung. Bei der peroralen Behandlung konnte er keine allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen feststellen. Bei der subcutanen Injektion kam es nach 12 bis 24 Stunden zu schwachen bis starken Umfangsvermehrungen an der Injektionsstelle, die zum Teil erst nach 14 Tagen abklangen. Der Verfasser kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Hexachlorophen in einer Dosierung von 15 - 20 mg/kg Körpergewicht eine 90 - 100 %ige Wirkung auf *Fasciola hepatica* besitzt. Die

lokalen Reizerscheinungen schließen eine parenterale Anwendung in der genannten Form aus. Da nach seiner Meinung für die Schafpraxis die perorale Applikation üblich ist, spielt die lokale Verträglichkeit keine Rolle. Federmann lieferte auch einen Beitrag zur Toxikologie des Hexachlorophens, indem er an weiße männliche Ratten Hexachlorophen als 30 %iges "Wettable Powder" verabreichte. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Bei 100 mg/kg Körpergewicht	10 Ratten	alle überleben,
bei 250 mg/kg Körpergewicht	10 Ratten	vier überleben,
bei 500 mg/kg Körpergewicht	10 Ratten	keine überlebt.

Von 20 Schafen, die mit 60 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen peroral behandelt wurden, starben vier. Zwei Tiere zeigten am 1. Tag nach der Behandlung starke Lähmungserscheinungen der Vor- und Nachhand, erholten sich aber nach zwei Tagen. Bei der peroralen Behandlung von 15 Rindern mit 40 mg/kg Körpergewicht starb ein Tier nach 5 Tagen, während bei 20 mg pro kg Körpergewicht keine Anzeichen von Unverträglichkeit wahrzunehmen waren.

Osinga (1960) behandelte 9 Rinder mit einer 10 %igen Lösung von Hexachlorophen in Olivenöl in der Dosis von 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht subcutan. Er kam zu den gleichen Feststellungen wie Dorsman, da es auch bei seinen Versuchen zu Schwellungen bis zur Größe eines Fußballes kam, die erst nach einigen Monaten wieder abklangen. Der therapeutische Effekt war nicht befriedigend und überstieg keineswegs den, der mit der üblichen Hexachloräthanbehandlung bei Vergleichstieren erzielt werden konnte. Bei 23 Schafen und 51 Rindern verwendete Osinga Hexachlorophen in einer 10 %igen Lösung in Polyäthylen 300 bzw. Propylenglycol in der Dosis von 10 bis 12 mg/kg Körpergewicht. Aus seinen Versuchsergebnissen schließt der Autor, daß Hexachlorophen bei Schafen dem CCl_4 überlegen ist. Bei Rindern empfiehlt er es mit Vorbehalt, da es hier bei oben angegebener Dosierung zu Intoxikationserscheinungen kam.

Nach De Jongh (zit. n. Osinga 1960) handelt es sich bei Hexachlorophen um eine dem DDT ähnliche lipophile Substanz mit neurotoxischer Wirkung.

Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) wurde 1921 von Hall als Anthelminticum für den Menschen empfohlen, nachdem er es vorher erfolgreich gegen die Ancylostomiasis der Hunde angewandt hatte.

Zur Behandlung der Leberegelkrankheit der Schafe wurde es zuerst von Montgomery (1926) vorgeschlagen. Er behandelte seine Versuchstiere in verschiedenen Abständen und stellte fest, daß schon 1 - 3 ccm peroral genügten, um einen hohen Prozentsatz der geschlechtsreifen Leberegel abzutöten. Bei jungen Entwicklungsstadien war aber erst mit 10 ccm pro Tier eine befriedigende Wirkung zu erzielen. Einem Schaf konnten 50 ccm einverleibt werden, ohne daß toxische Symptome hervorgerufen wurden; dagegen zeigten andere Schafe bereits bei 1 ccm bedrohliche Erscheinungen.

1929 behandelte Gusimin (zit. n. Lämmler 1955) 2385 Schafe mit CCl_4 in Gelatinekapseln in Dosen von 1 - 3 ccm pro Tier. Er fand bei dieser Dosis eine recht gute Wirkung gegen *Fasciola hepatica*. Allerdings kamen auch schwere Schäden mit teilweise tödlichem Ausgang vor.

Als erste prüften Nöller und Schmid 1927 die parenterale Anwendung des CCl_4 bei Schafen. Nach ihren Untersuchungen ist es subcutan und intraperitoneal applizierbar. Sie konnten nachweisen, daß eine einmalige Injektion genügt, um die Leberegel abzutöten. Auch Ganslmayer (1944) erwähnt die parenterale Verabreichung von CCl_4 als Leberegelmittel bei Schafen. Trotz der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit sieht er aber keine Vorteile in der Injektionsbehandlung.

Seit Camou (1953) in Nordafrika zur Therapie des Lungen- und Bandwurmbefalles CCl_4 in ölgiger Lösung an 500 000 Schafe und Ziegen subcutan verabreichte, wird diese Applikationsart auch bei der Behandlung der Leberegelseuche der Schafe von zahlreichen Autoren empfohlen. Als Vorteil wird die leichtere Verabreichung und die besondere Wirkung auf die geschlechtsreifen Leberegel angegeben. Zudem wird ein Teil der noch nicht geschlechtsreifen Leberegel vernichtet, was bei peroraler Verabreichung nicht gelingt. 1954 erreichte Demidow (zit. n. Ullrich 1958) bei der subcutanen Behandlung von über 1000 erwachsenen Schafen mit *Fasciola hepatica*-Befall mit CCl_4 in einer Dosierung von 2 - 3 ccm pro Schaf einen Rückgang der Verseuchung von 47,3 % auf 5,7 % innerhalb von 14 Tagen. Demidows Feststellungen konnten 1955 von Baidewljatow (zit. n. Ullrich 1958) anhand von 1800 Schafen bestätigt werden. Die applizierte Menge betrug ebenfalls 2 - 3 ccm CCl_4 .

Winterhalter und Delak (1955) prüften, ob CCl_4 weniger toxisch bei subcutaner als bei peroraler Anwendung auf Schafe wirkt. 27 Schafen wurden 5 ccm einer Mischung von CCl_4 und Paraffinöl (3 : 1) verabreicht. Die histopathologische Untersuchung der Lebern der geschlachteten Schafe ergab nur degenerative Veränderungen der Epithelzellen, die am 3. Tag markant waren.

Am 4. Tag setzte von der Leberperipherie aus eine kräftige Regeneration ein. Anzeichen von zentrolobulärer Nekrose und nekrotisch-hämorrhagischer Entzündung fehlten. Man fand am 6. Tag nach der Applikation noch keine vollkommen gesunde Leber. Die Veränderungen waren geringer als nach peroraler Verabreichung dieses Gemisches. Auch die Menge von 5 ccm genügte, um die Leberegel in der Leber der Schafe abzutöten.

Kokusev behandelte 1955 (zit. n. Ullrich 1958) 500 Schafe und Ziegen durch parenterale Applikation von CCl_4 . Es gelang ihm, den Befallsgrad von 100 % auf 4,3 % innerhalb von 21 Tagen zu senken. Bei der Behandlung traten weder toxische Erscheinungen noch Todesfälle auf. In Versuchen von Bo - re y (1956) mit 673 an akuter Leberegelinfektion erkrankten Schafen erhielt ein Teil der Tiere (Durchschnittsgewicht 30 kg) 2 ccm des Präparates subcutan hinter den Ellbogen, der Rest je 1 ccm auf 10 kg Lebendgewicht intramuskulär in den Oberschenkel. Eine vollkommene Leberegelfreiheit wurde nicht erzielt.

Grabda und Grabda (1954) applizierten an drei Schafherden subcutan CCl_4 in Paraffin (1 : 5). Sie stellten fest, daß keine Vergiftungserscheinungen hervorgerufen wurden. Einmalige Verabreichung verringerte in hohem Maße die Invasion. Sie halten die Applikationsform besonders zur Massenbehandlung geeignet. Egyed und Nemeséri (1956) probierten die von Gansl - may er (1944) beschriebene parenterale CCl_4 -Behandlung der Leberegelkrankheit von Schafen in verschiedenen Kombinationen aus; und zwar subcutan und intramuskulär mit CCl_4 , sowie subcutan und intramuskulär mit einem CCl_4 -Paraffin-Gemisch. Auf Grund der Erfahrung, die an etwa 500 leberegelkranken Schafen gesammelt wurde, ist festgestellt worden, daß die intramuskuläre Einspritzung (an der Innenfläche des Schenkels) eines volumengleichen Gemisches die beste Form der parenteralen Behandlung ist. Die Dosis des CCl_4 betrug 2 - 5 ccm je nach Körpergröße. Bei Verabreichung von 50 ccm CCl_4 binnen 10 Tagen - je 10 ccm jeden zweiten Tag - wurden an den Versuchstieren keinerlei toxische Nebenwirkungen wahrgenommen. Die Verfasser sind der Meinung, daß diese Behandlungsweise dank ihrer Einfachheit und Billigkeit in der Praxis ausgedehnt in Anspruch genommen werden sollte. Ehrlich, Lui und Winterhalter (1958) behandelten 20 leberegelbefallene Schafe mit je 5 ccm einer Mischung von CCl_4 und Paraffinum liquidum im Verhältnis 3 : 1 durch subcutane Injektion und töteten die Tiere nach 24, 36, 48 und 72 Stunden. Lebern, Gallengänge und Gallenblasen der Tiere wurden auf Leberegel und Leberegeleier untersucht. Durch die subcutane Injektion des CCl_4 waren die Leberegel sehr wirksam beeinflußt worden. Bis zu 90 % der

Schafe erwiesen sich nach der Behandlung als leberegelfrei. Die in den Gallengängen vorhandenen Leberegel wurden durchschnittlich zu 97 % abgetötet.

Ullrich (1958) machte an 31 Schafen Versuche mit dem Leberegelmittel Ecobol, das 50 g CCl_4 und 5 g oberflächenaktive Substanz ad 100,0 Aqua bidestillata enthält. Von dieser Mischung zeigten 0,4 ccm/kg Körpergewicht (= 200 mg CCl_4 pro kg Körpergewicht) eine nachdrückliche Beeinflussung des Leberegelbefalls. Es traten keine Lokal- oder Allgemeinerscheinungen bei den Tieren auf. Die therapeutische Breite des Präparates ist groß. Der Verfasser konnte keine toxischen Dosen ermitteln.

Mehrere Autoren beschäftigten sich mit der intraruminalen Applikation von CCl_4 bei Schafen. So behandelte 1951 Donogievicz (zit. n. Lämmler 1955) 3850 leberegelkranke Schafe intraruminal mit CCl_4 . Todesfälle traten bei 0,54 % der Tiere auf.

Bei Rindern gelingt die Abtreibung der Leberegel mit CCl_4 nicht oder nur unvollkommen, da man wegen der großen Empfindlichkeit nur verhältnismäßig kleine Dosen gefahrlos verabreichen kann.

Wilson und Blakemore (1930) fanden bei der Sektion von Rindern, die nach peroraler Verabreichung von 5 ccm CCl_4 eingegangen waren, die Leberegel in den Gallengängen noch am Leben. In die gleiche Richtung weist die Feststellung von Grawert und Eichmann (1930), daß selbst bei einer Dosis von 1,279 g Tetrachlorkohlenstoff pro 50 kg Rind nur in 33,7 % der Fälle die Leberegelkrankheit geheilt werden kann.

Mehrere Autoren versuchten, CCl_4 subcutan anzuwenden. In Ungarn haben vor mehr als zwei Jahrzehnten Kotlán und Vajda (zit. n. Kovács 1959) Versuche zur Behandlung der Leberegelkrankheit mit subcutan eingespritztem CCl_4 durchgeführt; doch wurde diese experimentelle Arbeit wegen ungünstiger Ergebnisse nicht zu Ende geführt. Winterhalter und Delak (1956) injizierten leberegelbefallenen Rindern subcutan zu therapeutischen Zwecken 0,01 bis 0,03 ccm/kg Körpergewicht eines Gemisches von CCl_4 und Paraffinum liquidum oder Oleum Helianthi (3 : 1). Sie bemerkten, daß diese Gemische eine lokale Nekrose der Subcutis und eine schnelle und schwere Entzündungsreaktion verursachten. Das neugebildete Bindegewebe grenzt den CCl_4 ab und verlangsamt seine Resorption. Damit ist auch die Wirkung auf die Organe, speziell auf die Leber, verringert. Histologisch wurden überhaupt keine Veränderungen des Parenchyms gefunden, die sonst nach peroraler Applikation derselben Mengen entstanden wären. Die Rinder vertrugen relativ gut größere Mengen (bis 0,03 ccm

pro kg Körpergewicht), die - peroral appliziert - tödlich gewirkt hätten. Wegen der schlechten Resorption erzielte man aber keine therapeutischen Effekte, so daß nach Meinung der Verfasser die subcutane Einverleibung dieses Mittels bei der Leberegelbekämpfung der Rinder keine Verwendung finden wird. Auch in den Untersuchungen von Kotlán und Kovács im Jahre 1957 (zit. n. Kovács 1959) wurde subcutan eingespritzter CCl_4 sehr langsam resorbiert.

1955 gaben Slanina, Popluhar und Vrzegula (zit. n. Ullrich 1958) Schafen, Ziegen und Rindern CCl_4 peroral und subcutan zur Behandlung der Leberegelkrankheit mit gleich gutem Ergebnis. Vor und nach der Injektion wurden Calciumpräparate verabreicht. Bei den Rindern war eine subcutane Injektion von 10 - 20 ccm pro Tier erfolgreich. Am 4. Tag nach der Einspritzung ließ sich eine Hypokalzämie nachweisen. Es wird die Hoffnung geäußert, daß subcutan verabfolgter CCl_4 noch günstiger wirke als per os verabfolgter. Komjáthy injizierte 1957 (zit. nach Kovács 1959) subcutan 10 ccm CCl_4 je 100 kg Lebendgewicht und erzielte eine 80 %ige Extenseffektivität.

Kovács (zit. nach Kovács 1959) verabreichte im gleichen Jahr subcutan 6, 8, 10 ccm CCl_4 pro 100 kg Körpergewicht und fand, daß sich wegen der gewebsreizenden Wirkung der Substanz in der Mehrzahl der Fälle an der Injektionsstelle eine Entzündung entwickelt hatte. Infolgedessen war das subcutane Bindegewebe gallertartig infiltriert und anschließend nekrotisch geworden. In der Umgebung entwickelte sich produktives entzündliches Bindegewebe, das - wie es scheint - bei Rindern sehr rasch zustande kommt. Dieses Bindegewebe kann am 2. bis 6. Tag nach der CCl_4 -Einspritzung 0,5 - 2 cm dick sein. Es grenzt den injizierten CCl_4 nahezu ganz ab und erschwert so die Resorption. Die für egelvernichtende Mittel geltende Anforderung, daß das Medikament in entsprechender Konzentration in die Leber- und Gallengefäße gelangt, wird daher nicht erfüllt. Aus all dem folgte, daß subcutan eingespritzter CCl_4 keinen ausreichenden egeltötenden Effekt ausübte. Es wurden nur 10 - 41 % der in der Leber anwesenden geschlechtsreifen Egel vernichtet. Die Extenseffektivität betrug 30 - 50 %.

Veselova und Velikovskaja (1959) machten Versuche zur intramuskulären Verabreichung von CCl_4 bei 351 Kühen. Sie verwendeten pro Kuh 20 ccm CCl_4 mit gleichen Teilen Vaselineöl. Die Injektion erfolgte an zwei verschiedenen Stellen der Kruppe. Es wurden Laboratoriumsuntersuchungen des Blutes und Harnes gemacht. Bei 10 % sahen die Verfasserinnen eine gerin-

ge Leukozytenerhöhung (bis 10 000) und Neutrophilie (9 - 12 % Stabkernige), bei 10 % Auftreten von Bilirubin im Harn sowie im Blut (3, 2 - 6, 4 mg%). Die Kotuntersuchungen nach der Behandlung zeigten, daß 85 % der Tiere geheilt waren. Die Dosis wurde gut vertragen und der Milchertrag stieg in einem Fall um 24 % bei einem Befallsgrad von 73 %, in einem anderen um 42 % bei einem Befallsgrad von 70 %.

Eine Arbeit von Kovács (1959) bringt günstige Ergebnisse zur parenteralen Behandlung der Fasciolose des Rindes. Der Autor untersuchte die Wirksamkeit und Toxizität von intramuskulär eingespritztem CCl_4 an 200 Versuchstieren und etwa 150 000 in der Praxis behandelten leberegelbefallenen Rindern verschiedenen Alters und unterschiedlicher Kondition. Die Versuche ergaben, daß die Mischung von CCl_4 und Paraffinöl im Verhältnis 1 : 1, ergänzt mit 0,5 g% Lidocainbase, zur intramuskulären Injektion am geeignetsten ist. Die Lidocainbase löst sich im Paraffingemisch ausgezeichnet; ihre anästhetische Wirkung tritt nach intramuskulärer Injektion des Gemisches sofort in Erscheinung und hat sich als kräftig und dauerhaft erwiesen. Sie behebt die sonst durch den gewebssirritierenden Effekt des CCl_4 hervorgerufene Unruhe und deren schädliche Folgen. Die Behandlung ist billig, rasch und leicht durchführbar; man braucht die Tiere vorher nicht hungern lassen, und die Leber wird nicht nennenswert geschädigt. Nach einmaliger Behandlung hat sich die Intenseffektivität als etwa 90 %ig, die Extenseffektivität als 75 - 91 %ig erwiesen. Im Anschluß an die Behandlung beobachtete man erhebliche Gewichtsvermehrungen und bedeutende Erhöhung des Milchertrages.

Lax und Koci (1959) machten Versuche mit CCl_4 und Paraffinöl zu gleichen Teilen mit und ohne Verwendung eines Lokalanästheticums an Rindern. Als Injektionsstelle wählten sie die Halsmuskulatur. Bei der Applikation von CCl_4 und Paraffinöl ohne Zusatz eines Lokalanästheticums kam es bei der überwiegenden Anzahl der Tiere zu Aufregungserscheinungen wie Unruhe, Hinlegen, Wiederaufstehen, Hin- und Hertreten sowie Strecken des Halses, In-die-Knie-Gehen und allgemeines Zittern. Bei 8 % der behandelten Kühe entstanden Schwellungen von Tauben- bis Gänseeigröße an den Injektionsstellen. Die Verfasser führen dies auf subcutan geratene Mengen des Medikaments zurück, die nur schwer resorbiert werden. Die Milchergiebigkeit war weder in Quantität noch in Qualität gestört. Auf Grund der hochgradigen Excitationerscheinungen wurde auf Vorschlag von Lax bei den weiteren Versuchen an ca. 1100 Kühen ein Präparat mit einem Lokalanästheticum entwickelt. Die Verfasser machen keine näheren Angaben über Art und Menge des Lokalanästheticumzusatzes. Die Dosierung betrug 4 ccm CCl_4 bzw. 8 ccm Tetrafinol (volumengleiche Mischung von CCl_4 und Paraffinöl) auf

100 kg Körpergewicht bei einer Höchstdosis von 40 ccm für ein Rind und höchstens 15 ccm pro Einstichstelle. Bei 1 bis 2 % der Fälle entstanden an der Injektionsstelle geringgradige Schwellungen. Die Milchleistung blieb in den meisten Fällen erhalten, zum Teil wurde sie gesteigert. Der therapeutische Effekt wurde durch Schlachtung von 4 Kühen kontrolliert. In allen Fällen waren die Gallengänge hochgradig verändert. Lebende Leberegel oder Leberegelerde wurden nicht gefunden. Die Wirksamkeit des Tetrafinols lag bei 95 %.

Einen Beitrag zur intraruminalen CCl_4 Behandlung lieferte Schlaginjan im Jahre 1955 (zit. nach Kovács 1959). Einer großen Anzahl Büffel wurden 0,04 ccm/kg Körpergewicht intraruminal injiziert. Seiner Ansicht nach wurde die Behandlung von den Tieren gut vertragen. Er stellte fest, daß junge Egel CCl_4 gegenüber eine größere Resistenz zeigen. Demgegenüber stellten Winterhalter, Rukarina und Levi (1957) fest, daß intraruminal gegebenes CCl_4 selbst bei niedriger Dosierung (0,015 - 0,031 ccm eines Gemisches von CCl_4 und Paraffinöl im Verhältnis 3 : 1) toxisch wirkt, weshalb es diese Autoren nicht zur Therapie der Leberegelkrankheit empfehlen. Histologisch fanden sie schon am ersten Tag nach der Behandlung Fettinfiltrationen, zentrolobuläre Nekrosen und Blutungen in der Leber. Die fettigen Infiltrationen schwanden nach 2 - 3 Tagen, dafür war um diese Zeit eine leukocytäre Infiltration des Endothels in den geschädigten Leberläppchen anzutreffen.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methodik

Zur Prüfung der lokalen und allgemeinen Verträglichkeit von parenteral appliziertem Hexachlorophen bei Schafen und Rindern wurden Emulsionen und Lösungen dieser Substanz mit verschiedenen Lösungsmitteln bzw. Lösungsvermittlern verwendet. Als Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler kamen die organischen Substanzen N-N-Dimethylacetamid, Polyäthylenglykolmonomethyläther Molekulargewicht 400 und Polyoxyaethylenmonoleat (Tween 80) zur Anwendung. Die Herstellung der Emulsionen erfolgte unter Zusatz eines nicht näher gekennzeichneten Emulgators der Fa. Riedel de Haen - Berlin.

In Vorversuchen wurde die lokale Verträglichkeit der Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler sowie des Emulgators bei subcutaner Applikation geprüft. Da es in keinem Fall zu lokalen Reaktionen kam, konnte angenommen werden, daß es sich dabei um gut gewebsverträgliche Substanzen handelt.

Die lokale und allgemeine Verträglichkeit des Tetrachlorkohlenstoffs wurde ebenfalls an Schafen und Rindern geprüft. Der Tetrachlorkohlenstoff stand in Form des Ecobol pro injectione der Fa. Riedel de Haen - Berlin zur Verfügung. Nach den Angaben der Herstellungsfirma handelt es sich um eine wäßrige, stabilisierte Emulsion, die 50 g Tetrachlorkohlenstoff, 5 g einer oberflächenaktiven Substanz und Aq. dest. ad 100 ccm enthält. Während das Mittel in dieser Form bei Schafen angewendet werden kann, kommt es bei Rindern nach der Injektion zu erheblichen Unruheerscheinungen. Deshalb wurde das Ecobol bei einigen Rindern mit 2 g% Xylocain-HCl versetzt. Letzteres ist ein Lokalanästhetikum mit sofort einsetzender Wirkung. Obwohl Xylocain-HCl in Tetrachlorkohlenstoff und der dem Ecobol beigegebenen oberflächenaktiven Substanz unlöslich ist, löst es sich im Wasseranteil des Präparates vollständig.

Da auch Ecobol ohne Zusatz eine leichte Tendenz zur Entmischung zeigt und vor der Anwendung geschüttelt werden muß, war eine gleichmäßige Verteilung des Xylocainhydrochlorids gewährleistet.

Außer in der handelsüblichen Form mit 50 Gewichtsteilen CCl_4 kam Ecobol bei Rindern auch in einer Lösung mit 50 Volumenteilen CCl_4 zur Anwendung.

Bei der subcutanen Injektion bei Schafen erwies es sich als vorteilhaft, die Tiere in hockende Stellung (ähnlich der Schurhaltung) zu bringen. Die Injektionsstellen wurden durch Auseinanderlegen des Vlieses aufgesucht und die berechneten

Mengen der Substanzen ohne weitere Vorbereitungen - wie Scheren oder Desinfektion - streng subcutan injiziert.

Bei Rindern wurden bei den subcutanen und intramuskulären Injektionen die Injektionsstellen ausgeschoren und jodiert.

Am Tage vor der Injektion und im Verlauf der folgenden Woche wurden in zweitägigem Abstand Blutbild, die Serumelektrolyte Ca, K und Na sowie Harn untersucht. Dabei wurde angenommen, daß sich Veränderungen innerhalb 1 Woche nach den Injektionen kundtun müßten.

Das Blut wurde bei Schafen und Rindern stets aus der Vena jugularis entnommen. Die Technik der Blutuntersuchung wich nicht von den üblichen Methoden eines klinischen Laboratoriums ab. Es wurden folgende Werte ermittelt:

- 1.) Hämoglobingehalt,
- 2.) Erythrozytenzahl,
- 3.) Leukozytenzahl.

Bei der Differenzierung der Leukozyten wurden 200 Zellen aufgenommen (je 100 Zellen pro Ausstrich). Als segmentkernige Leukozyten wurden nur solche Zellen angesprochen, deren Kern deutliche fadenförmige Verbindungen unter den Segmenten zeigte.

Das zur Bestimmung des Ca, K und Na benötigte Serum wurde auf folgende Weise gewonnen: Gleichzeitig mit der Entnahme des Blutes für das Hämatogramm wurden in ein Zentrifugenglas 10 - 15 ccm Blut entnommen. Sofort danach wurde bei 3000 Umdrehungen pro Minute bis zum Absetzen eines klaren Serums zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde abgehebert und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Nochmaliges Zentrifugieren und Abhebern am nächsten Tag ergab dann ein zur Verarbeitung optimal geeignetes Serum.

Der Serum-Calciumgehalt wurde titrimetrisch mit der Titriplexmethode bestimmt. Der Serum-, Kalium- und Natriumgehalt wurde flammenfotometrisch mit einem Flammenfotometer der Fa. Kipp, Delft/Holland, gemessen. Es wurden Serumverdünnungen gegen Verdünnungen von Standardlösungen gemessen, die die zu untersuchenden Elemente in annähernd gleicher Konzentration enthielten. Als Verdünnungsmittel diente Aq. destillata. Bei Kalium betrug die Verdünnung 1 : 50, bei Natrium 1 : 2500.

Der Harn wurde bei weiblichen Schafen durch Katheterisierung mittels Hündinnenkatheter gewonnen. Bei dem untersuchten Harn der Rinder handelte es sich um spontan abgesetzten und durch Katheterisierung gewonnenen Harn.

Es wurden folgende Proben vorgenommen:

- 1.) Prüfung der Reaktion mit Merckschem Indikatorpapier,
- 2.) Prüfung auf Eiweiß mit der Sulfosalicylsäureprobe, bzw. mit der Albustixmethode,
- 3.) Prüfung auf Bilirubin mit der Gmelinschen Probe bzw. mit der Ictotestmethode.

Bei Hammeln unterblieb die Harnuntersuchung wegen unüberwindlicher Schwierigkeiten bei der Harngewinnung.

Bei allen Versuchen wurden auch Kotuntersuchungen der Tiere durchgeführt. Zur Anwendung kam das zum Nachweis von Leberegeleiern übliche Dekantierv Verfahren.

Besonderer Wert wurde auf das Verhalten der Tiere bei der Injektion und in der Woche darauf gelegt. Die Injektionsstellen wurden während dieser Zeit auf Vorhandensein einer lokalen Reaktion geprüft.

Ein Teil der untersuchten Tiere wurde geschlachtet. Dabei wurden das Aussehen der Injektionsstelle nach Abziehen der Haut sowie der makroskopische Befund der Leber festgehalten.

Die Wirksamkeit von Hexachlorophen und Ecobol wurde ebenfalls bei einem Teil der Tiere mit aufgenommen.

Bei drei Rindern wurden Probeparaskopien zur Darstellung der Leber zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion durchgeführt.

B. Versuchsergebnisse

In vier Versuchsreihen (Versuchsreihe I - IV) wurde an 20 Schafen und 20 Rindern die Verträglichkeit von Hexachlorophen und Ecobol bei parenteraler Verabreichung untersucht.

Die Beobachtungszeit betrug bei allen Versuchen 1 Woche. Die am Tage vor der Injektion und die drei Mal im zweitägigen Abstand danach durchgeführten Untersuchungen des Blutbildes, der Serumelektrolyte Calcium, Kalium und Natrium und des Harnes wurden den einzelnen Versuchsreihen tabellarisch nachgestellt. Befunde bei der Injektion oder kurz darauf, sowie lokale Reaktionen und Störungen des Allgemeinbefindens wurden nur bei Vorliegen von Besonderheiten bei den einzelnen Versuchen erwähnt.

Insgesamt wurden 160 Blutbilder, ebensoviele Calcium-, Kalium- und Natriumbestimmungen sowie 148 Harnbefunde aufgenommen.

Die Versuchsreihe I wurde an 7 weiblichen Heidschnucken mit Hexachlorophen in Form einer Emulsion bei subcutaner Verabreichung durchgeführt.

In Versuchsreihe II kam Hexachlorophen bei Rindern in Form von Emulsionen oder Lösungen, deren Zusammensetzung bei den einzelnen Versuchen angegeben ist, zur parenteralen Anwendung, in Versuch 1 - 8 bei subcutaner und in Versuch 9 bei intramuskulärer Verabreichung.

In Versuchsreihe III wurde Ecobol an 13 Merinofleischschafe subcutan injiziert.

In Versuchsreihe IV wurde an 11 Rindern in 13 Versuchen Ecobol bei intramuskulärer Verabreichung geprüft. In den Versuchen 1 - 6 ohne Lokalanaestheticumzusatz, in den Versuchen 7 - 13 mit 2 g% Xylocainhydrochlorid-Zusatz. Die Versuche 3, 9, 12 wurden am gleichen Tier vorgenommen zur Feststellung des Verhaltens bei wiederholter Applikation.

In allen Versuchsreihen wurde von diätetischen Vorbereitungen vor der Injektion abgesehen. Die Schafe bekamen Heu und Stroh; die Rinder Heu und Kleie, fallweise Rüben und Schrot.

Versuchsreihe I

Hexachlorophen bei Schafen

Die Versuche wurden an 7 weiblichen Heidschnucken unterschiedlichen Alters durchgeführt (Versuch 1 - 7).

Die Dosierung betrug 15 mg Hexachlorophen/kg Körpergewicht, ausgenommen in Versuch 5 (30 mg/kg Körpergewicht). Die in den einzelnen Versuchen verwendeten Dosen wurden in allen Fällen einer Emulsion folgender Zusammensetzung entnommen:

Hexachlorophen	5,0 g
N-N-Dimethylacetamid	10,0 ccm
Emulgator	1,0 ccm
Aq. dest. ad	25,0 ccm

Versuch 1

Schaf 83, 3/4 Jahre, 15 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 1,13 ccm der Emulsion (225 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 13.2.1959 1 Depot rechts vor der Scapula s. c.

Schlachtung: 24.3.1959 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Keine Leberegel nachweisbar

Versuch 2

Schaf 84, 3/4 Jahre, 20 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 1,5 ccm der Emulsion (300 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 13.2.1959 1 Depot rechts in der Linea anconaea s. c.

Schlachtung: 24.3.1959 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Durch Zerlegung in dünne Scheiben konnten keine Leberegel nachgewiesen werden

Versuch 3

Schaf 64, 1 1/2 Jahre, tragend, 30 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 2,25 ccm der Emulsion (450 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 17.2.1959 1 Depot rechts vor der Scapula s. c.

Versuch 4

Schaf 65, 1 1/2 Jahre, tragend, 25 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 1,88 ccm der Emulsion (375 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 17.2.1959 1 Depot rechts in der Linea anconaea s. c.

Lokalreaktion: Am 18.2.1959 taubeneigroßes Infiltrat, das am nächsten Tag nur noch undeutlich fühlbar ist.

Versuch 5

Schaf 67, 1 3/4 Jahre, tragend, 32 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 4,7 ccm der Emulsion (940 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 23.2.1959 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea anconaea beiderseits s. c.

Versuch 6

Schaf 81, 3/4 Jahre, 18 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 1,5 ccm der Emulsion (285 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 9.3.1959 1 Depot rechts in der Linea anconaea s. c.

Schlachtung: 24.3.1959 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Keine Leberegel nachweisbar

Versuch 7

Schaf 86, 3/4 Jahre, 24 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 1,85 ccm der Emulsion (360 mg Hexachlorophen)

Injektion am: 19.3.1959 1 Depot rechts in der Linea anconaea s. c.

Schlachtung: 24.3.1959 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Fortgeschrittene parasitäre Zirrhose mit erheblicher Verdickung der Gallengänge. Bei der Zerlegung konnten in den Gallengängen 8 abgestorbene und deformierte Leberegel gefunden werden.

Störungen des Allgemeinbefindens konnten in keinem Versuch festgestellt werden. Zu einer lokalen Reaktion kam es nur im Versuch 4.

Blutbilder der Versuchsreihe I

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
-------	-----	------	-------	-----------	-----------	----------	-----------	----------	-----------

Versuch 1

12.2.59	62	8,30	6500	0,5	11,5	7,0	18,0	60,0	3,0
13.2.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
14.2.59	60	8,51	6210	-	10,0	5,0	17,0	65,0	3,0
16.2.59	60	8,21	6400	-	12,5	6,0	19,0	60,5	2,0
18.2.59	59	8,01	6470	0,5	14,0	8,0	16,5	58,5	2,5

Versuch 2

12.2.59	62	8,41	7010	-	6,0	12,0	14,0	67,0	1,0
13.2.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
14.2.59	62	8,02	7080	0,5	4,0	13,5	12,5	58,0	1,5
16.2.59	61	8,12	7200	0,5	7,0	16,0	13,5	61,0	2,0
18.2.59	64	8,21	7500	-	5,5	17,0	13,0	62,0	2,5

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
-------	-----	------	-------	-----------	-----------	----------	-----------	----------	-----------

Versuch 3

16. 2. 59	65	10,41	7020	-	16,0	8,0	12,54	63,0	0,5
17. 2. 59	15	mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen							
18. 2. 59	61	10,48	7500	-	14,5	10,5	10,5	63,0	1,5
20. 2. 59	62	10,60	7620	-	17,0	8,0	10,0	63,5	1,5
22. 2. 59	62	10,21	7280	-	17,5	7,5	13,0	60,0	2,0

Versuch 4

16. 2. 59	56	8,81	8010	0,5	10,0	5,5	14,0	69,5	0,5
17. 2. 59	15	mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen							
18. 2. 59	61	8,62	8150	-	11,0	7,5	12,5	68,5	0,5
20. 2. 59	62	8,61	8700	-	11,0	5,0	10,0	73,0	1,0
22. 2. 59	60	8,50	8180	-	11,5	3,5	8,5	75,0	1,5

Versuch 5

22. 2. 59	62	12,72	6340	0,5	14,0	-	7,0	78,0	0,5
23. 2. 59	30	mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen							
24. 2. 59	61	12,78	6210	-	13,0	-	7,0	80,0	-
26. 2. 59	62	12,81	6100	0,5	12,0	-	9,5	76,5	1,5
28. 2. 59	61	12,41	6700	1,0	13,0	-	11,0	74,0	1,0

Versuch 6

8. 3. 59	51	10,12	7240	-	12,54	3,0	31,0	53,0	0,5
9. 3. 59	15	mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen							
10. 3. 59	50	10,01	7800	-	13,5	4,0	28,0	53,0	1,5
12. 3. 59	49	10,21	7600	-	12,0	4,5	23,0	58,5	2,0
14. 3. 59	48	10,20	7650	-	14,0	3,5	25,0	56,0	1,5

Versuch 7

18. 3. 59	62	9,61	5320	-	21,0	12,5	18,0	44,5	4,0
19. 3. 59	15	mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen							
20. 3. 59	61	9,73	4260	-	24,0	10,0	15,0	47,5	3,5
22. 3. 59	62	9,70	5420	-	20,0	14,5	17,0	45,5	3,0
24. 3. 59	61	9,60	5600	-	18,0	11,5	20,0	47,0	3,5

Serum - Ca, K und Na der Versuchsreihe I in mg%

Datum	Ca	K	Na	Datum	Ca	K	Na
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 5</u>			
12.2.59	11,24	21,07	380	22.2.59	9,52	18,97	281
14.2.59	11,32	20,17	360	24.2.59	9,44	18,65	280
16.2.59	11,28	20,35	391	26.2.59	9,56	18,91	281
18.2.59	11,36	21,01	375	28.2.59	9,60	18,85	290
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 6</u>			
12.2.59	12,16	20,12	321	8.3.59	9,12	23,17	261
14.2.59	12,08	20,15	320	10.3.59	9,16	23,41	265
16.2.59	12,24	20,20	321	12.3.59	9,08	23,17	260
18.2.59	12,32	19,87	317	14.3.59	9,20	23,09	257
<u>Versuch 3</u>				<u>Versuch 7</u>			
16.2.59	10,32	22,31	285	18.3.59	10,46	19,03	267
18.2.59	10,28	22,01	291	20.3.59	10,42	19,08	262
20.2.59	10,36	22,14	287	22.3.59	10,52	19,40	268
22.2.59	10,20	22,04	299	24.3.59	10,52	19,20	271
<u>Versuch 4</u>							
16.2.59	9,72	19,07	310				
18.2.59	9,80	19,13	318				
20.2.59	9,76	19,30	315				
22.2.59	9,72	19,07	301				

Harnbefunde der Versuchsreihe I

Datum	pH	Alb.	Bil.
<u>Versuch 1</u>			
12.2.59	8,0	-	-
14.2.59	8,0	-	-
16.2.59	8,5	-	-
18.2.59	8,0	-	-
<u>Versuch 2</u>			
12.2.59	7,5	-	-
14.2.59	8,0	-	-
16.2.59	8,0	-	-
18.2.59	8,0	-	-

<u>Datum</u>	<u>pH</u>	<u>Alb.</u>	<u>Bil.</u>
<u>Versuch 3</u>			
16. 2. 59	6, 5	-	-
18. 2. 59	7, 0	-	-
20. 2. 59	7, 0	-	-
22. 2. 59	6, 0	-	-
<u>Versuch 4</u>			
16. 2. 59	8, 0	-	-
18. 2. 59	8, 0	-	-
20. 2. 59	8, 5	-	-
22. 2. 59	9, 0	-	-
<u>Versuch 5</u>			
22. 2. 59	7, 0	-	-
24. 2. 59	7, 0	-	-
26. 2. 59	7, 0	-	-
28. 2. 59	7, 5	-	-
<u>Versuch 6</u>			
8. 3. 59	6, 0	-	-
10. 3. 59	6, 0	-	-
12. 3. 59	6, 0	-	-
14. 3. 59	6, 5	-	-
<u>Versuch 7</u>			
18. 3. 59	8, 0	-	-
20. 3. 59	8, 5	-	-
22. 3. 59	8, 5	-	-
24. 3. 59	8, 5	-	-

Hexachlorophen erwies sich bei Heidschnucken in der angegebenen Dosierung (15 mg/kg Körpergewicht) - ausgenommen Versuch 5 (30 mg/kg Körpergewicht) - in Form einer Emulsion bei subcutaner Applikation in der Linea anconaea und vor der Scapula als gut verträglich. Nur bei Versuch 4 kam es am Tag nach der Injektion zu einer lokalen Reizung in Form eines taubeneigroßen Infiltrates. Unruheerscheinungen wurden nicht beobachtet, weder bei noch nach der Injektion. Auch Störungen des Allgemeinbefindens traten in keinem Fall auf.

Die Blutbilder zeigten während der Beobachtungszeit keine Beeinflussung durch die Injektion von Hexachlorophen.

Der Calcium-, Kalium- und Natriumgehalt des Serums ergab geringe unregelmäßige Schwankungen um die Ausgangswerte.

Die Reaktionen des Harnes lagen bei allen Versuchen um den Wert vor der Untersuchung. Bilirubin und Eiweiß konnten in keinem Fall nachgewiesen werden.

Bei 4 Schafen (Versuch 1, 2, 6 und 7), die zu verschiedenen Zeitpunkten (39, 16 bzw. 5 Tage post injectionem) zur Schlachtung kamen, konnten die Injektionsstellen nach Abziehen des Felles nicht mehr nachgewiesen werden. Bei diesen 4 Schafen, die vor der Hexachlorophenapplikation Leberegeleier auschieden, konnten keine Leberegel in den Gallengängen festgestellt werden.

Versuchsreihe II

Hexachlorophen bei Rindern

Die Versuche wurden an 9 Rindern durchgeführt (Versuch 1 - 9). Allen Tieren wurde die Substanz in der Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht parenteral verabreicht.

Versuch 1

Graubraunes Höhenvieh, Kuh, 5 Jahre, tragend, 500 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Applikationsform:

Emulsion von	
Hexachlorophen	7,5 g
N-N-Dimethylacetamid	15,0 ccm
Emulgator	2,0 ccm
Aq. dest. ad	25,0 ccm

Injektion am: 7. 2. 59 1 Depot links vor der Scapula s. c.

Befund an der Injektionsstelle:

8. 2. 59	Keine Reaktion an der Injektionsstelle
10. 2. 59	Faustgroßes Infiltrat mit deutlicher Schmerzhaftigkeit und höherer Temperierung
12. 2. 59	Flaschenförmige Ausbreitung des Infiltrates zum Triel hin, Schmerzhaftigkeit gering

In der folgenden Zeit keine weitere Ausdehnung des Infiltrates. Bei der Schlachtung nach 2 Monaten bindegewebige Schwarten im Bereich der Injektionsstelle.

In der Leber sind 8 lebende Leberegel zu finden.

Versuch 2

Pinzgauerkuh, 6 Jahre, ca. 500 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Applikationsform:

Emulsion von	
Hexachlorophen	7,5 g
N-N-Dimethylacetamid	15,0 ccm
Emulgator	2,0 ccm
Aq. dest. ad	25,0 ccm

Injektion am: 26.2.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis links vor der Scapula und rechts in der Linea anconaea s.c.

Befund an den Injektionsstellen:

- 27.2.59: Leichte Anschwellung mit geringer Schmerzhaftigkeit und Erhöhung der Hauttemperatur im Bereich der Injektionsstellen
- 1.3.59: links vor der Scapula kinderarmstarkes Infiltrat mit mäßiger Schmerzhaftigkeit, rechts in der Linea anconaea unbedeutendes flächenhaftes Infiltrat
- 3.3.59: links vor der Scapula strangartige Vergrößerung des Infiltrates mit Ausbreitung zum Triel hin, rechts in der Linea anconaea Ausdehnung des Infiltrates bis in Ellbogenhöckerhöhe

Im weiteren Verlauf der Beobachtung keine Ausdehnung der Infiltrate. Bei der Schlachtung nach ca. 2 Monaten bindegewebige Zubildungen im Bereich der Injektionsstellen.

In der Leber konnten keine Leberegel nachgewiesen werden.

Versuch 3

Rotbuntes Niederungsvieh, Kuh, 5 Jahre, ca. 500 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Emulsion von	
Hexachlorophen	7,5 g
N-N-Dimethylacetamid	15,0 ccm
Emulgator	2,0 ccm
Aq. dest. ad	50,0 ccm

Injektion am: 17.3.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis links vor der Scapula und in der Linea anconaea rechts s.c.

Befund an den Injektionsstellen:

- 18.3.59 Auf beiden Seiten unbedeutende Umfangsvermehrung mit leichter

- Druckschmerzhaftigkeit und Temperaturerhöhung gegenüber der Umgebung
20. 3. 59 flächenhafte Vergrößerung der Anschwellung auf beiden Seiten bei gleichzeitig bestehendem Druckschmerz und höherer Temperaturierung
22. 3. 59 links vor der Scapula flaschenförmige Umfangsvermehrung bis zum Triel, rechts in der Linea anconaea weitere Ausdehnung des Infiltrates zur Unterbrust

Versuch 4

Pinzgauerkuh, 7 Jahre, ca. 500 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	7,5 g
Polyaethylenglykol-	
monomethylaether	
Mol. Gew. 400 ad	15,0 ccm

Injektion am: 20. 3. 59 1 Depot links in der Linea anconaea s. c.

Befund an der Infektionsstelle:

21. 3. 59 Injektionsstelle ohne Besonderheiten
23. 3. 59 handflächengroße Anschwellung mit Krepitation, ohne Druckschmerz oder vermehrte Wärme
25. 3. 59 keine Vergrößerung des Infiltrates

Im Verlauf einer weiteren Woche merkliches Zurückgehen der Anschwellung.

Versuch 5

Höhenfleckvieh, Jungrind, ca. 1 Jahr, 350 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	5,0 g
Polyaethylenglykol-	
monomethylaether	
Mol. Gew. 400 ad	10,0 ccm

Injektion am 5. 4. 59 1 Depot rechts vor der Scapula s. c.

Befund an der Infektionsstelle:

6. 4. 59 Keine Veränderungen gegenüber der Umgebung
8. 4. 59 handtellergroßes Infiltrat ohne Druckschmerz

10. 4. 59 Vergrößerung des Infiltrates bis zur Brustapertur auf doppelte Faustgröße

Im Verlauf von weiteren 14 Tagen ist keine weitere Vergrößerung, aber auch kein merklicher Rückgang des Infiltrates festzustellen.

Versuch 6

Schwarzbuntes Niederungsvieh, Jungrind, ca. 1 Jahr, ca. 350 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	5,0 g
Polyaethylenglykol-	
monomethyläther	
Mol. Gew. 400 ad	10,0 ccm

Injektion am: 5. 4. 59 1 Depot in der Linea anconaea s. c. rechts

Befund an der Injektionsstelle:

6. 4. 59	Leichte Krepitation an der Injektionsstelle ohne Schmerzhaftigkeit
8. 4. 59	handflächengroßes Infiltrat im Bereich der Injektionsstelle
10. 4. 59	Ausbildung eines schmerzlosen Infiltrates bis zu Faustgröße mit deutlicher Krepitation

In den folgenden 14 Tagen bleibt das Infiltrat in Faustgröße bestehen.

Versuch 7

Graubraunes Höhenvieh, Jungrind, 1 Jahr, ca. 350 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	5,0 g
Polyaethylenglykol-	
monomethyläther	
Mol. Gew. 400 ad	10,0 ccm

Injektion am: 5. 4. 59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis links vor der Scapula und rechts in der Linea anconaea s. c.

Befund an den Injektionsstellen:

6. 4. 59	Injektionsstellen ohne Besonderheiten
8. 4. 59	links vierfingerbreites Infiltrat mit Krepitation, rechts gänseei-großes, weich-elastisches Infiltrat ohne Schmerzhaftigkeit
10. 4. 59	links handtellergroßes Infiltrat mit Ausbreitung zum Triel hin, keine Schmerzhaftigkeit feststellbar; rechts faustgroßes Infiltrat mit der Tendenz zur Ausbreitung nach distal

Im Verlauf der nächsten Tage kommt es noch zu einer geringen Vergrößerung der Infiltrate auf beiden Seiten. Ein Rückgang des Infiltrates kann während der nächsten 2 Wochen nicht beobachtet werden.

Versuch 8

Höhenfleckvieh, Kuh, 2 1/2 Jahre, ca. 500 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	7,5 g
Emulgator	2,0 ccm
Polyaethylenglykol- monomethylaether	
Mol. Gew. 400 ad	15,0 ccm

Injektion am: 29.4.59 1 Depot links vor der Scapula s. c.

Befund an der Infektionsstelle:

30.4.59	Leichte Krepitation fühlbar, keine Schmerzhaftigkeit
2.5.59	hühnereigroßes Infiltrat an der Infektionsstelle
4.5.59	faustgroßes Infiltrat mit Tendenz zur Ausbreitung zum Triel hin

Bei weiterer Beobachtung Zunahme des Infiltrates bis zur doppelten Faustgröße.

Versuch 9

Höhenfleckvieh, Kuh, 3 Jahre, 350 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Applikationsform:

Lösung von	
Hexachlorophen	5,0 g
Tween 80 ad	10,0 ccm

Injektion am: 3.2.60 1 Depot in die Halsmuskulatur rechts, tief i. m.

Allgemeinbefinden: Am Tag nach der Injektion Benommenheit und Inappetenz

Befund an der Injektionsstelle:

4.2.60	Injektionsstelle ohne Besonderheiten
6.2.60	leichte Umfangsvermehrung der rechten Halsseite mit deutlicher Schmerzhaftigkeit
8.2.60	Zunahme der Verdickung der rechten Halsseite mit hochgradigem Druckschmerz

Wegen eines Fremdkörpers kam das Tier 14 Tage später zur Schlachtung. Die Halsmuskulatur war rechts im Bereich der Injektionsstelle gallertig infiltriert.

In der Leber konnten keine Leberegel nachgewiesen werden, trotz hochgradiger Veränderungen an den Gallengängen.

Störungen des Allgemeinbefindens konnten in den Versuchen 1 - 8 nicht beobachtet werden.

Blutbilder der Versuchsreihe II

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. ‰	Eos. ‰	St. ‰	Seg. ‰	Ly. ‰	Mon. ‰
<u>Versuch 1</u>									
6. 2. 59	60	6,42	5570	-	12,5	21,0	7,0	50,5	9,0
7. 2. 59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
8. 2. 59	58	6,35	5230	-	8,5	25,0	8,0	51,5	7,0
10. 2. 59	57	6,38	5500	0,5	9,0	27,0	8,0	49,0	6,5
12. 2. 59	56	6,40	6120	-	9,0	25,5	9,0	50,0	6,5
<u>Versuch 2</u>									
25. 2. 59	61	7,31	6380	0,5	8,0	17,0	4,0	64,5	6,0
26. 2. 59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
27. 2. 59	56	7,34	6210	1,0	7,0	16,5	6,0	65,5	4,0
1. 3. 59	62	7,21	6500	-	4,0	19,0	7,0	65,5	4,5
3. 3. 59	61	7,29	6800	-	6,0	20,0	10,0	58,5	5,5
<u>Versuch 3</u>									
16. 3. 59	51	8,12	4920	1,0	6,5	29,0	11,0	49,5	3,0
17. 3. 59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
18. 3. 59	50	8,24	5210	-	4,0	31,0	10,5	42,5	2,0
20. 3. 59	51	8,16	4600	-	5,0	26,5	12,5	54,5	1,5
22. 3. 59	49	8,10	4510	0,5	7,0	23,0	9,5	57,5	2,5
<u>Versuch 4</u>									
19. 3. 59	46	8,14	8360	-	10,5	31,5	17,0	35,0	6,0
20. 3. 59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
21. 3. 59	48	8,09	8450	-	14,0	36,0	15,0	31,0	4,0
23. 3. 59	41	8,12	8200	-	12,5	35,0	18,0	31,5	3,0
25. 3. 59	42	8,00	8050	-	9,0	29,5	17,0	41,5	3,5

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
<u>Versuch 5</u>									
4.4.59	61	9,01	11900	-	7,0	14,5	16,5	51,0	11,0
5.4.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
6.4.59	62	9,88	10500	0,5	5,0	18,5	12,0	54,0	10,0
8.4.59	65	9,71	11850	-	6,5	19,5	19,0	46,0	9,0
10.4.59	63	8,91	11120	0,5	5,5	17,5	17,0	49,5	10,0
<u>Versuch 6</u>									
4.4.59	61	6,21	10950	-	1,0	21,5	17,5	57,0	3,0
5.4.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
6.4.59	62	6,28	10850	-	1,5	21,0	18,0	57,0	2,5
8.4.59	64	6,51	10200	-	-	19,5	16,0	61,5	3,0
10.4.59	60	6,31	11000	-	1,5	19,5	15,0	63,0	1,0
<u>Versuch 7</u>									
4.4.59	58	6,31	9550	-	2,5	28,5	14,0	52,5	2,5
5.4.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
6.4.59	60	6,21	10400	-	1,5	24,5	16,0	55,5	2,5
8.4.59	61	6,19	9650	-	2,0	21,5	14,0	61,0	1,5
10.4.59	60	6,24	9900	0,5	1,0	27,0	18,0	52,0	1,5
<u>Versuch 8</u>									
28.4.59	46	5,61	4200	-	6,5	15,0	8,0	67,5	3,0
29.4.59	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
30.4.59	42	5,42	4320	-	4,5	20,5	5,5	64,0	3,5
2.5.59	45	5,02	4080	0,5	5,0	18,5	9,5	62,5	4,0
4.5.59	41	5,41	4590	-	5,0	17,0	8,5	64,5	4,5
<u>Versuch 9</u>									
2.2.60	68	5,51	4800	-	1,5	23,5	19,5	49,5	6,0
3.2.60	15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen								
4.2.60	70	5,35	5470	0,5	2,5	20,0	18,5	52,5	6,0
6.2.60	72	5,09	5620	1,0	2,5	21,0	14,5	52,5	8,5
8.2.60	71	5,10	5900	1,5	2,0	26,0	17,5	44,0	9,0

Serum - Ca, K und Na der Versuchsreihe II in mg%

Datum	Ca	K	Na	Datum	Ca	K	Na
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 6</u>			
6.2.59	10,24	21,71	321	4.4.59	8,36	20,13	340
8.2.59	10,36	21,44	328	6.4.59	8,48	20,48	342
10.2.59	10,16	21,42	335	8.4.59	8,32	20,36	339
12.2.59	10,20	21,61	325	10.4.59	8,38	20,17	335
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 7</u>			
25.2.59	9,88	18,32	289	4.4.59	9,44	22,41	362
27.2.59	9,80	18,71	280	6.4.59	9,52	22,31	368
1.3.59	9,76	18,82	284	8.4.59	9,32	22,16	370
3.3.59	9,92	18,41	280	10.4.59	9,28	22,12	370
<u>Versuch 3</u>				<u>Versuch 8</u>			
16.3.59	9,32	18,72	341	28.4.59	10,72	19,19	318
18.3.59	9,44	18,91	347	30.4.59	10,76	19,72	308
20.3.59	9,28	18,11	330	2.5.59	10,68	19,51	312
22.3.59	9,36	18,09	340	4.5.59	10,68	19,02	315
<u>Versuch 4</u>				<u>Versuch 9</u>			
19.3.59	11,04	21,11	332	2.2.60	12,04	22,11	374
21.3.59	10,96	21,48	338	4.2.60	12,16	22,14	378
23.3.59	10,92	20,81	331	6.2.60	12,36	22,15	370
25.3.59	11,00	21,09	329	8.2.60	12,28	22,03	365
<u>Versuch 5</u>							
4.4.59	10,84	20,42	312				
6.4.59	10,88	20,71	318				
8.4.59	10,60	20,74	308				
10.4.59	10,65	20,81	310				

Harnbefunde der Versuchsreihe II

Datum	p _H	Alb.	Bil.	Datum	p _H	Alb.	Bil.
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 6</u>			
6. 2. 59	8,0	-	-	4. 4. 59	8,0	-	-
8. 2. 59	8,0	-	-	6. 4. 59	8,0	-	-
10. 2. 59	8,0	-	-	8. 4. 59	8,0	-	-
12. 2. 59	8,5	-	-	10. 4. 59	8,0	-	-
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 7</u>			
25. 2. 59	8,5	-	-	4. 4. 59	7,5	-	-
27. 2. 59	9,0	-	-	6. 4. 59	7,5	-	-
1. 3. 59	9,0	-	-	8. 4. 59	8,0	-	-
3. 3. 59	9,0	-	-	10. 4. 59	8,0	-	-
<u>Versuch 3</u>				<u>Versuch 8</u>			
16. 3. 59	9,0	-	-	28. 4. 59	9,0	-	-
18. 3. 59	9,0	-	-	30. 4. 59	9,0	-	-
20. 3. 59	9,0	-	-	2. 5. 59	9,0	-	-
22. 3. 59	9,0	-	-	4. 5. 59	8,5	-	-
<u>Versuch 4</u>				<u>Versuch 9</u>			
19. 3. 59	8,5	-	-	2. 2. 60	8,0	-	-
21. 3. 59	8,0	-	-	4. 2. 60	8,0	-	-
23. 3. 59	8,0	-	-	6. 2. 60	8,0	-	-
25. 3. 59	8,5	-	-	8. 2. 60	7,5	-	-
<u>Versuch 5</u>							
4. 4. 59	8,0	-	-				
6. 4. 59	7,5	-	-				
8. 4. 59	7,5	-	-				
10. 4. 59	7,5	-	-				

Hexachlorophen erwies sich bei Rindern in der Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht in Form von Emulsionen und Lösungen als stark gewebsreizend. Bei allen Tieren kam es zu mehr oder weniger ausgebildeten Infiltraten nach subcutaner bzw. intramuskulärer Applikation in der Linea anconaea und vor der Scapula bzw. in die seitliche Halsmuskulatur. Die Injektionen wurden von allen Tie-

ren ohne Abwehrbewegungen oder nachfolgende Unruheerscheinungen vertragen. Störungen des Allgemeinbefindens konnten nur bei intramuskulärer Verabreichung (Versuch 9) von Hexachlorophen in Tween 80 festgestellt werden.

Die Blutbilder zeigten während der Beobachtungszeit keine Veränderungen über die physiologischen Grenzen hinaus. Der Calcium-, Kalium- und Natriumgehalt des Serums zeigte unregelmäßige Schwankungen um die Ausgangswerte.

Die Harnreaktion blieb von der Injektion unbeeinflusst oder zeigte nur geringe Schwankungen des p_H -Wertes. Eiweiß und Bilirubin wurden in keinem Fall nachgewiesen.

Bei den Rindern der Versuche 1, 2 und 10 wurden nach der Schlachtung (2 Monate bzw. 14 Tage post injectionem) an den jeweiligen Injektionsstellen starke bindegewebige Zubildungen angetroffen. Bei diesen Tieren, die vor der Hexachlorophenapplikation Leberegeleier ausschieden, konnten in Versuch 1 noch 8 lebende Leberegel, in Versuch 2 und 10 keine Leberegel mehr gefunden werden.

Versuchsreihe III

Ecobol bei Schafen

In dieser Versuchsreihe wurde 13 Merinofleischschafen beiderlei Geschlechts Ecobol parenteral verabreicht (Versuch 1 - 13).

Die Dosis betrug bei 9 Schafen 4 ccm/10 kg, bei 2 Schafen 6 ccm/10 kg und bei den restlichen 2 Schafen 8 ccm/10 kg Körpergewicht.

Versuch 1

Schaf 157, wbl., 50 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 20 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 28.2.59 1 Depot links vor der Scapula s. c.

Schlachtung: 6.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch keine Veränderungen, keine
Leberegel auffindbar

Versuch 2

Schaf 158, wbl., 42 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 16,8 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 28.2.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea anconaea beiderseits s. c.

Lokalreaktion: An der Injektionsstelle ist am Tage nach der Injektion eine leichte Krepitation festzustellen

Schlachtung: 6.3.59 Injektionsstelle links nicht mehr auffindbar, rechts leichte blaugrüne Verfärbung der Subcutis in einer Ausdehnung von ca. 5 x 5 cm

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Versuch 3

Schaf 160, Hammel, 50 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 20 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 28.2.59 1 Depot links vor der Scapula s. c.

Schlachtung: 6.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Veränderungen

Versuch 4

Schaf 166, Hammel, 38 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 15,8 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 28.2.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea anconaea beiderseits s. c.

Schlachtung: 6.3.59 Injektionsstelle: Leichte Ödematisierung der Subcutis an der rechten Seitenbrust in Ausdehnung einer Kinderhand

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Versuch 5

Schaf 162, wbl., 38 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 16 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 3.3.59 1 Depot rechts vor der Scapula s. c.

Schlachtung: 13.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Geringgradige parasitäre Zirrhose, keine Leberegel nachweisbar

Versuch 6

Schaf 163, wbl., 40 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 16 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 3.3.59 1 Depot links in der Linea anconaea s. c.

Schlachtung: 13.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Mäßige Verdickung der Gallengänge, zahlreiche abgestorbene Leberegel auffindbar

Versuch 7

Schaf 165, wbl., 40 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 16 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 3.3.59 1 Depot rechts an der Unterbrust s. c.

Schlachtung: 13.3.59 leichte Rötung der Subcutis im Bereich der Unterbrust

Leber: Makroskopisch keine Veränderungen feststellbar, Gallengänge frei von Leberegeln

Versuch 8

Schaf 156, wbl., 45 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 18 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 6.3.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea anconaea beiderseits s. c.

Schlachtung: 20.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Befund, Leberegel nicht nachweisbar

Versuch 9

Schaf 168, wbl., 45 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 18 ccm Ecobol (= 4 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 6.3.59 1 Depot rechts vor der Scapula s. c.

Schlachtung: 20.3.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Im Bereich des linken Leberlappens geringgradige parasitäre Zirrhose; 1 lebender Leberegel wurde gefunden

Versuch 10

Schaf 170, wbl., 35 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 28 ccm Ecobol (= 8 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 6.3.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea
anconaea beiderseits s.c.

Schlachtung: 20.3.59 Injektionsstellen nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Versuch 11

Schaf 152, wbl., 40 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 32 ccm Ecobol (= 8 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 14.3.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea
anconaea beiderseits s.c.

Schlachtung: 3.4.59 Injektionsstellen nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Versuch 12

Schaf 159, wbl., 40 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 24 ccm Ecobol (= 6 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 14.3.59 1 Depot rechts vor der Scapula s.c.

Lokalreaktion: Am Tag nach der Injektion leichte Schwellung an
der Injektionsstelle

Schlachtung: 3.4.59 Injektionsstelle nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Versuch 13

Schaf 151, Hammel, 45 kg

Leberegeleiernachweis: positiv

Dosis: 27 ccm Ecobol (= 6 ccm/10 kg Körpergewicht)

Injektion am: 14.3.59 je 1 Depot von der Hälfte der Dosis in der Linea
anconaea beiderseits s.c.

Schlachtung: 3.4.59 Injektionsstellen nicht auffindbar

Leber: Makroskopisch ohne Befund

Störungen des Allgemeinbefindens traten bei keinem der 13 Schafe auf. Zu einer lokalen Reaktion kam es nur in Versuch 2 und 12.

Blutbilder der Versuchsreihe III

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. ‰	Eos. ‰	St. ‰	Seg. ‰	Ly. ‰	Mon. ‰
<u>Versuch 1</u>									
27.2.59	62	9,85	7920	0,5	4,5	2,0	22,5	69,0	1,5
28.2.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
1.3.59	65	10,00	6850	-	4,5	2,0	21,5	70,0	2,0
3.3.59	63	9,75	7425	-	7,0	6,5	20,5	65,0	1,0
5.3.59	61	9,80	7600	-	5,0	7,0	19,0	68,0	1,0
<u>Versuch 2</u>									
27.2.59	61	8,25	9250	0,5	5,5	2,0	25,0	65,0	2,0
28.2.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
1.3.59	59	8,00	8580	0,5	4,0	7,0	18,0	69,5	1,0
3.3.59	60	8,50	8900	1,0	7,5	5,0	20,0	65,0	1,5
5.3.59	62	8,01	9000	0,5	3,0	7,0	15,0	72,0	2,0
<u>Versuch 3</u>									
27.2.59	51	7,85	5325	0,5	4,5	6,0	23,0	65,0	1,0
28.2.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
1.3.59	53	7,71	4850	-	6,0	4,0	19,5	68,5	1,5
3.3.59	50	8,01	4500	0,5	6,0	3,5	19,5	68,5	2,0
5.3.59	50	7,95	4975	-	5,5	3,0	20,0	69,5	2,0
<u>Versuch 4</u>									
27.2.59	65	6,73	5720	1,0	3,0	4,5	16,5	75,0	1,0
28.2.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
1.3.59	63	6,82	4500	0,5	3,5	3,5	20,0	70,5	2,0
3.3.59	63	6,75	6700	-	4,0	4,5	18,0	72,0	1,5
5.3.59	66	6,83	6000	1,0	6,0	4,0	20,0	78,0	2,0
<u>Versuch 5</u>									
1.3.59	65	8,73	5630	-	6,0	8,0	18,0	65,0	3,0
3.3.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
4.3.59	70	8,88	4950	0,5	10,5	11,0	19,5	57,0	1,5
6.3.59	65	8,20	5250	0,5	7,5	7,0	20,5	63,5	0,5
8.3.59	68	8,91	6150	0,5	12,5	8,5	18,5	60,5	-

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
<u>Versuch 6</u>									
2.3.59	75	10,80	9700	0,5	3,5	3,0	20,5	71,0	1,5
3.3.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
4.3.59	72	10,15	7500	-	3,5	2,0	23,5	69,0	2,0
6.3.59	70	10,27	8600	-	4,0	7,0	18,0	70,0	1,0
8.3.59	70	10,80	8400	-	7,0	5,5	20,0	66,0	1,5
<u>Versuch 7</u>									
2.3.59	74	11,91	6350	0,5	6,5	2,5	25,5	64,5	1,0
3.3.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
4.3.59	70	11,20	6050	0,5	5,0	5,5	17,0	69,0	3,0
6.3.59	69	11,00	6450	0,5	8,5	5,0	20,5	64,0	1,5
8.3.59	66	10,80	62000	0,5	4,0	6,0	15,0	72,5	2,0
<u>Versuch 8</u>									
5.3.59	65	10,01	5130	-	4,5	4,5	37,5	52,0	1,5
6.3.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
7.3.59	65	9,85	4360	-	8,0	4,0	24,0	62,0	2,0
9.3.59	60	9,92	4600	1,5	6,5	3,5	21,0	64,5	3,0
11.3.59	67	10,40	4950	-	5,0	2,0	26,0	65,0	1,5
<u>Versuch 9</u>									
5.3.59	76	12,85	6800	-	3,5	7,0	26,5	62,5	0,5
6.3.59	4 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
7.3.59	75	12,40	5200	-	5,5	7,5	25,5	60,5	1,0
9.3.59	73	12,20	5120	1,0	6,0	6,0	24,5	59,5	3,0
11.3.59	72	12,50	5050	-	4,5	5,0	27,5	61,5	1,5
<u>Versuch 10</u>									
5.3.59	68	10,84	6000	-	5,5	9,5	17,0	66,5	1,5
6.3.59	8 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
7.3.59	70	10,12	4530	-	-	3,5	29,0	66,0	1,5
9.3.59	68	10,91	5150	-	6,0	5,0	25,5	62,0	1,5
11.3.59	65	10,92	6100	-	2,5	5,0	23,5	67,5	0,5

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
-------	-----	------	-------	-----------	-----------	----------	-----------	----------	-----------

Versuch 11

13.3.59	60	7,35	6800	0,5	8,5	5,0	27,0	57,0	2,0
14.3.59	8 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
15.3.59	58	7,01	5900	-	15,0	11,0	29,5	42,5	3,0
17.3.59	60	7,24	7200	-	9,5	4,5	30,0	54,0	2,0
19.3.59	62	6,98	7000	-	17,0	6,0	18,0	57,0	2,0

Versuch 12

13.3.59	50	9,75	5470	-	12,5	6,5	26,0	53,0	3,0
14.3.59	6 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
15.3.59	52	9,62	4800	-	10,5	4,5	18,5	65,0	1,5
17.3.59	52	9,50	5100	-	7,0	2,5	30,5	59,0	1,0
19.3.59	49	9,47	6100	-	6,5	4,5	25,0	63,0	0,5

Versuch 13

13.3.59	70	11,23	5900	-	5,0	1,5	18,0	74,0	1,5
14.3.59	6 ccm/10 kg Körpergewicht Ecobol								
15.3.59	68	10,92	5850	-	3,0	3,0	23,5	68,5	2,0
17.3.59	60	10,91	6100	0,5	8,0	2,0	20,5	67,5	1,5
19.3.59	65	11,01	5500	-	7,5	2,5	25,0	73,5	1,5

Serum-Ca, K und Na der Versuchsreihe III in mg%

Datum	Ca	K	Na	Datum	Ca	K	Na
-------	----	---	----	-------	----	---	----

Versuch 1

27.2.59	10,36	21,47	354	27.2.59	9,24	17,41	312
1.3.59	9,84	21,81	368	1.3.59	8,08	17,52	310
3.3.59	10,04	21,70	372	3.3.59	9,24	17,50	315
5.3.59	10,24	21,62	380	5.3.59	9,32	17,20	322

Versuch 4

Versuch 2

27.2.59	9,68	22,71	412	1.3.59	10,04	22,14	352
1.3.59	9,24	23,01	419	4.3.59	9,56	22,01	368
3.3.59	9,32	22,90	415	6.3.59	9,92	22,51	360
5.3.59	9,52	22,75	410	8.3.59	10,08	22,10	364

Versuch 5

Versuch 3

27.2.59	11,28	20,09	392	2.3.59	10,96	21,14	392
---------	-------	-------	-----	--------	-------	-------	-----

Versuch 6

Datum	Ca	K	Na	Datum	Ca	K	Na
1.3.59	9,88	20,15	381	4.3.59	10,32	21,47	397
3.3.59	10,92	20,17	388	6.3.59	10,40	22,01	388
5.3.59	10,98	20,15	370	8.3.59	10,32	21,30	378

Versuch 7

2.3.59	10,84	18,12	484
4.3.59	10,20	18,09	498
6.3.59	10,04	18,42	477
8.3.59	10,58	18,01	495

Versuch 11

13.3.59	9,64	21,14	371
15.3.59	9,08	21,32	398
17.3.59	9,46	21,41	375
19.3.59	9,42	21,09	381

Versuch 8

5.3.59	10,16	22,14	312
7.3.59	9,12	22,71	320
9.3.59	9,12	22,61	310
11.3.59	10,04	22,30	307

Versuch 12

13.3.59	9,36	18,21	314
15.3.59	8,04	18,57	327
17.3.59	9,76	18,19	310
19.3.59	10,44	19,93	330

Versuch 9

5.3.59	11,12	23,14	336
7.3.59	10,40	23,54	332
9.3.59	10,52	23,91	340
11.3.59	10,82	23,20	325

Versuch 13

13.3.59	9,76	22,14	431
15.3.59	8,36	23,62	437
17.3.59	8,44	23,51	435
19.3.59	9,42	22,07	427

Versuch 10

5.3.59	10,32	19,12	312
7.3.59	10,20	19,27	327
9.3.59	10,48	18,98	308
11.3.59	10,08	19,02	395

Harnbefunde der Versuchsreihe III

Datum	p _H	Alb.	Bil.	Datum	p _H	Alb.	Bil.
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 8</u>			
27.2.59	7,5	-	-	5.3.59	7,0	-	-
1.3.59	8,0	-	-	7.3.59	7,5	-	-
3.3.59	7,0	-	-	9.3.59	8,0	-	-
5.3.59	8,0	-	-	11.3.59	8,0	-	-
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 9</u>			
27.2.59	8,0	-	-	5.3.59	5,5	-	-
1.3.59	7,5	-	-	7.3.59	6,0	-	-
3.3.59	7,5	-	-	9.3.59	5,0	-	-
5.3.59	8,0	-	-	11.3.59	5,5	-	-
<u>Versuch 5</u>				<u>Versuch 10</u>			
1.3.59	7,0	-	-	5.3.59	5,0	-	-
4.3.59	7,5	-	-	7.3.59	6,0	-	-
6.3.59	7,0	-	-	9.3.59	6,0	-	-
8.3.59	8,0	-	-	11.3.59	6,0	-	-
<u>Versuch 6</u>				<u>Versuch 11</u>			
2.3.59	9,0	-	-	13.3.59	8,0	-	-
4.3.59	9,0	-	-	15.3.59	8,0	-	-
6.3.59	8,5	-	-	17.3.59	8,0	-	-
8.3.59	8,0	-	-	19.3.59	7,5	-	-
<u>Versuch 7</u>				<u>Versuch 12</u>			
2.3.59	7,5	-	-	13.3.59	5,5	-	-
4.3.59	7,5	-	-	15.3.59	5,0	-	-
6.3.59	7,5	-	-	17.3.59	5,5	-	-
8.3.59	8,0	-	-	19.3.59	6,0	-	-

Ecobol wurde in den Dosierungen von 4, 6 und 8 ccm/10 kg Körpergewicht von Merinofleischschafen bei subcutaner Applikation in der Linea anconaea, vor der Scapula und an der Unterbrust gut vertragen. Nur bei Versuch 2 und 12 kam es am Tag nach der Injektion zu einer lokalen Reizung in Form einer leichten Schwellung bzw. Krepitation. Unruheerscheinungen während oder nach der Injektion traten bei keinem Tier auf. Das Allgemeinbefinden war bei allen Tieren während der Beobachtungszeit ohne Störungen.

Die Blutbilder zeigten bei allen Versuchen am Tag nach der Injektion geringes Absinken der Leukozytenwerte von minimal 50 (Versuch 13) bis maximal 2200 (Versuch 6) Leukozyten. Dieses Absinken war unabhängig von der applizierten Menge Ecobol. Die Erythrozytenzahlen, der Hb-Gehalt und das Differentialblutbild schwankten gering und ohne erkennbare Regelmäßigkeiten.

Bei der Bestimmung der Calcium-, Kalium- und Natriumwerte des Serums ließ sich nur für Calcium in allen Fällen am Tag nach der Ecobolinjektion ein Rückgang beobachten. Er betrug minimal 0,12 mg% (Versuch 10) und maximal 1,40 mg% (Versuch 13). Hierbei konnte keine Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt werden. Die Schwankungen des Kalium- und Natriumgehaltes des Serums sind uneinheitlich und bewegen sich im Verlauf der Beobachtungszeit um die Ausgangswerte.

Die Harnreaktionen schwanken im Verlauf der Versuche um ihre Ausgangswerte. Bilirubin und Eiweiß konnten in keinem Fall nachgewiesen werden.

Die Versuchstiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Ecobolapplikation geschlachtet. Dabei konnten die Injektionsstellen (nach Abziehen des Felles) sowie der therapeutische Effekt durch Zerlegung der Leber in dünne Scheiben geprüft werden. Bei Versuch 2 und 4 (Schlachtung 6 Tage nach der Behandlung) und Versuch 7 (Schlachtung 10 Tage nach der Behandlung) zeigten sich Veränderungen in der Subcutis, während bei den übrigen Versuchen (Schlachtung nach 6, 10, 14 und 21 Tagen) keine Veränderungen wahrgenommen werden konnten. Nur bei dem Schaf in Versuch 9 wurde 1 lebender Leberegel nachgewiesen, obwohl die Schafe der Versuche 1, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12 und 13 vor der Ecobolinjektion Leberegeleier ausgeschieden hatten.

Versuchsreihe IV

Ecobol bei Rindern

In 13 Versuchen wurde 11 Rindern Ecobol intramuskulär verabreicht (Versuch 1 - 13).

Die Dosen variierten von 20 - 40 ccm mit oder ohne Zusatz von 2 g% Xylocain-HC1. Bei 4 der 13 Versuche wurde Ecobol in einer Lösung mit 50 Vol.% Tetra-chlorkohlenstoff verwendet.

Versuch 1

Dänisches Rotvieh, Kuh, 6 Jahre, 450 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 20 ccm Ecobol

Injektion am: 6.2.1960 je 10 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Die Injektion erscheint schmerzhaft. Das Tier zeigt während der Injektion leichte Unruhe. In den folgenden 15 Minuten Dyspnoe und Scharren mit den Vorderfüßen. Danach weitgehende Beruhigung. 1 Stunde nach der Injektion wird wieder Futter aufgenommen. Im Gegensatz zu den anderen Tieren des Stalles legt sich die Kuh erst um Mitternacht.

Allgemeinbefinden: Am Tag nach der Injektion verminderte Freßlust

Versuch 2

Graubraunes Höhenvieh, 7 Jahre, Kuh, ca. 450 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 30 ccm Ecobol

Injektion am: 11.2.1960 je 15 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Im Anschluß an die Injektion Exzitationserscheinungen wie Dyspnoe, Scharren mit den Vorderfüßen und Reiben des Halses am Futtertrog. Das Tier versuchte, sich von der Kette loszureißen. Nach 10 Minuten Beruhigung und Futteraufnahme.

Versuch 3

Schwarzbuntes Niederungsvieh, Kuh, 3 Jahre, ca. 400 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 30 ccm Ecobol

Injektion am: 23.2.1960 je 15 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Die Injektion ist schmerzhaft; danach hochgradige Dyspnoe und Niedergehen auf die Karpalgelenke sowie mehrmaliges Niederlegen und Aufstehen. Beruhigung nach 15 Minuten.

Versuch 4

Pinzgauer Kuh, 8 Jahre, ca. 600 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol

Injektion am: 1.3.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Heftigste Unruheerscheinungen nach der Injektion. Hinlegen und Reiben des Halses am Boden. Beruhigung nach 10 Minuten.

Versuch 5

Frankenvieh, Kuh, ca. 6 Jahre, ca. 450 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol

Injektion am: 15.3.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Injektion sehr schmerzhaft; Dyspnoe, Scharren mit den Vorderfüßen und Aus schlagen mit den Hinterfüßen; vollkommene Beruhigung erst nach 20 Minuten.

Lokalreaktion: Am 3. Tag post injectionem leichte Umfangsvermehrung der linken Halsseite. Nach 2 Tagen ging die Umfangsvermehrung zurück.

Versuch 6

Graubraunes Höhenvieh, Kuh, 4 Jahre, 450 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol

Injektion am: 30.3.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Im Anschluß an die Injektion starke Exzitationserscheinungen des sonst sehr ruhigen Tieres; versucht, sich von der Kette loszureißen und springt in die Futterkrippe. Beruhigung nach 10 Minuten.

In den folgenden Versuchen (Versuch 7 - 13) wurden dem Ecobol 2 g% Xylocain-HCl zugegeben, um die bisher im Anschluß an die Injektion aufgetretenen Unruheerscheinungen zu vermeiden.

Versuch 7

Graubraunes Höhenvieh, Kuh, 3 1/2 Jahre, 400 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocain-HCl Zusatz

Injektion am: 12.4.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Bei der Injektion keinerlei Exzitationserscheinungen

Laparoskopie am 17.4.1960: Normales Leberbild

Versuch 8

Höhenfleckvieh, Kuh, 8 Jahre, 500 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocain-HCl Zusatz

Injektion am: 21.4.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Vollkommen reizlose Injektion; die Injektion wird während der Fütterung durchgeführt. Das Tier beginnt sofort danach wieder zu fressen.

Laparoskopie am 27.4.1960: Normales Leberbild

Versuch 9

Schwarzbuntes Niederungsvieh, Kuh, 3 Jahre, 400 kg

(bereits in Versuch 3 verwendet)

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocain-HCl Zusatz

Injektion am: 30.4.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Die Injektion wird ohne irgendwelche Unruheerscheinungen vertragen.

Laparoskopie am 7.5.1960: Normales Leberbild

Versuch 10

Höhenfleckvieh, Kuh, 6 Jahre, 400 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol, enthaltend 50 Vol.% CCl₄ und 2 g% Xylocain-HCl-Zusatz

Injektion am: 14.5.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beiderseits i. m.

Die Injektion wird schmerzlos ertragen; keine Zeichen von Unbehagen.

Schlachtung: 23.5.1960

Muskulatur: an den Injektionsstellen ohne Befund

Leber makroskopisch: ohne Befund, histologisch: Leberparenchym ohne Befund,

Gallepigmentspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen.

Versuch 11

Höhenfleckvieh, Kuh, 7 Jahre, 400 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol, enthaltend 50 Vol.% CCl_4 und 2 g% Xylocain-HCl Zusatz
Injektion am: 14.5.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beider-
seits i. m.

Keine Exzitationserscheinungen nach der Injektion

Schlachtung: 23.5.1960

Muskulatur: an den Injektionsstellen ohne Befund

Leber makroskopisch: geringe Verdickung der Gallengänge; trotz negativem
Kotuntersuchungsbefund wurde 1 lebender Leberegel gefunden, Histologisch:
Leberparenchym o. B., Gallepigmentspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen.

Versuch 12

Schwarzbuntes Niederungsvieh, Kuh, 3 Jahre, 400 kg

(bereits in Versuch 3 und 9 verwendet)

Dosis: 40 ccm Ecobol, enthaltend 50 Vol.% CCl_4 und 2 g% Xylocain-HCl Zusatz
Injektion am: 20.5.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beider-
seits i. m.

Keine Exzitationserscheinungen

Allgemeinbefinden: Trotzdem das Tier bereits zwei Mal Ecobol in der Dosie-
rung von 30 ccm und 40 ccm erhalten hatte, traten keine Störungen auf.

Schlachtung: 23.5.1960

Muskulatur an den Injektionsstellen: ohne Befund

Leber makroskopisch: ohne Befund, histologisch: Leberparenchym ohne Befund,
peribiliäre Entzündungsherde.

Versuch 13

Graubraunes Höhenvieh, Rind, 2 Jahre, 400 kg

Leberegeleiernachweis: negativ

Dosis: 40 ccm Ecobol, enthaltend 50 Vol.% CCl_4 und 2 g% Xylocain-HCl Zusatz
Injektion am: 26.5.1960 je 20 ccm in die seitliche Halsmuskulatur beider-
seits i. m.

Die Injektion wird ohne Anzeichen einer Schmerzempfindung ertragen.

Störungen des Allgemeinbefindens traten nur in Versuch 1, eine Lokalreaktion
nur in Versuch 5 auf.

Blutbilder der Versuchsreihe IV

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
<u>Versuch 1</u>									
5.2.60	61	5,42	7500	-	12,0	28,5	2,0	50,5	7,0
6.2.60	20 ccm Ecobol								
7.2.60	63	5,12	6220	-	15,0	25,5	4,0	49,5	6,0
9.2.60	64	5,21	6900	-	17,0	23,0	5,0	46,0	9,0
11.2.60	62	5,29	7670	-	14,0	27,0	3,5	48,0	7,5
<u>Versuch 2</u>									
10.2.60	63	6,01	4320	-	10,0	29,5	7,5	48,5	4,5
11.2.60	30 ccm Ecobol								
12.2.60	62	6,13	3200	0,5	11,0	22,5	8,5	52,5	5,0
14.2.60	61	6,17	3500	-	9,5	21,0	8,0	55,5	6,0
16.2.60	60	6,42	4120	1,0	12,5	26,5	8,0	46,5	5,5
<u>Versuch 3</u>									
22.2.60	61	7,20	6020	0,5	10,0	19,0	8,5	58,0	4,0
23.2.60	30 ccm Ecobol								
24.2.60	61	7,01	5020	-	10,0	19,5	7,5	58,5	4,5
26.2.60	59	7,24	6050	-	12,5	22,5	9,5	49,5	6,0
28.2.60	58	6,91	6130	-	11,5	21,5	8,0	53,0	6,0
<u>Versuch 4</u>									
29.2.60	40	5,37	3210	-	9,0	10,5	13,0	66,5	1,0
1.3.60	40 ccm Ecobol								
2.3.60	42	5,18	2800	-	9,0	12,5	11,5	67,5	-
4.3.60	41	5,01	2700	-	9,5	16,0	11,0	61,5	2,0
6.3.60	42	5,17	2900	0,5	11,5	12,0	11,0	63,0	2,0
<u>Versuch 5</u>									
14.3.60	70	7,31	7100	1,0	4,0	21,5	6,0	58,5	9,0
15.3.60	40 ccm Ecobol								
16.3.60	71	7,14	6500	-	6,0	25,0	8,0	51,0	10,0
18.3.60	71	7,10	6900	-	6,0	21,0	10,0	53,0	9,5
20.3.60	74	7,20	6720	0,5	6,5	19,5	10,5	55,5	8,0

Datum	Hb.	Ery.	Leuko	Bas. %	Eos. %	St. %	Seg. %	Ly. %	Mon. %
<u>Versuch 6</u>									
29.3.60	71	7,21	4210	-	15,0	16,0	7,5	56,5	5,0
30.3.60	40 ccm Ecobol								
31.3.60	74	7,01	3010	-	12,0	14,0	7,0	62,5	4,5
2.4.60	75	7,30	3900	0,5	20,0	12,0	8,0	54,0	5,5
4.4.60	73	6,81	4500	0,5	19,0	13,0	8,5	12,0	7,0

Versuch 7

11.4.60	65	6,12	6210	1,0	21,5	18,5	11,0	39,0	9,0
12.4.60	40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocainhydrochloridzusatz								
13.4.60	63	6,21	5840	0,5	18,5	15,5	10,5	48,0	7,5
15.4.60	64	6,10	5910	-	17,0	19,0	11,5	45,0	7,5
17.4.60	64	5,91	5980	-	17,5	19,5	9,5	45,5	8,0

Versuch 8

20.4.60	55	4,31	2810	1,0	8,5	18,0	18,0	48,5	6,0
21.4.60	40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocainhydrochloridzusatz								
22.4.60	52	4,17	2700	-	6,5	20,5	19,5	48,0	5,5
24.4.60	53	4,19	2100	-	9,0	21,5	20,5	44,5	4,5
26.4.60	52	4,01	2500	0,5	9,0	20,0	21,5	44,5	4,5

Versuch 9

29.4.60	58	7,50	7050	-	8,5	21,0	7,5	57,0	6,0
30.4.60	40 ccm Ecobol mit 2 g% Xylocainhydrochloridzusatz								
1.5.60	56	7,61	6500	0,5	9,5	21,5	6,0	56,0	6,5
3.5.60	58	7,41	6840	-	10,0	18,5	5,0	61,0	5,5
5.5.60	55	7,10	6730	-	12,0	17,5	8,5	64,0	8,0

Versuch 10

13.5.60	62	5,12	6230	1,0	7,5	25,0	12,0	52,5	2,0
14.5.60	40 ccm Ecobol, enthaltend 50 Vol.% CCl ₄ mit 2 g% Xylocainhydrochloridzusatz								
15.5.60	63	5,21	5400	0,5	10,5	21,0	15,5	51,0	1,5
17.5.60	64	5,01	5170	0,5	9,5	18,0	18,0	52,5	2,0
19.5.60	65	5,08	5800	-	6,5	17,5	15,5	58,0	2,5

Versuch 11

13.5.60	67	7,82	9320	0,5	37,5	26,0	2,0	31,0	3,0
14.5.60	40 ccm Ecobol, enth. 50 Vol.% CCl ₄ mit 2 g% Xylocainhydrochloridzusatz								
15.5.60	68	7,52	7920	0,5	37,0	31,5	3,0	25,0	3,0
17.5.60	69	7,51	7900	-	36,0	34,5	1,5	25,0	3,0
19.5.60	70	7,49	8500	-	40,0	33,0	2,0	22,5	2,5

Bei Versuch 12 und 13 wurden keine Blutbilder angefertigt.

Serum-Ca, K, Na der Versuchsreihe IV in mg%

Datum	Ca	K	Na	Datum	Ca	K	Na
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 7</u>			
5. 2. 60	9,40	18,21	285	11. 4. 60	8,96	19,21	341
7. 2. 60	9,08	18,01	291	13. 4. 60	8,32	19,21	345
9. 2. 60	9,12	18,25	278	15. 4. 60	8,56	19,03	346
11. 2. 60	9,24	18,27	260	17. 4. 60	8,60	19,41	349
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 8</u>			
10. 2. 60	9,84	19,42	331	20. 4. 60	8,72	18,14	360
12. 2. 60	9,24	19,61	335	22. 4. 60	8,14	18,10	351
14. 2. 60	9,48	19,52	372	24. 4. 60	8,14	18,18	365
16. 2. 60	9,56	19,40	331	26. 4. 60	8,24	18,01	350
<u>Versuch 3</u>				<u>Versuch 9</u>			
22. 2. 60	9,72	19,02	391	29. 4. 60	9,88	19,02	281
24. 2. 60	9,02	18,97	398	1. 5. 60	9,52	18,47	276
26. 2. 60	9,08	19,00	392	3. 5. 60	9,08	19,48	281
28. 2. 60	9,46	19,06	400	5. 5. 60	9,44	19,17	292
<u>Versuch 4</u>				<u>Versuch 10</u>			
29. 2. 60	10,76	21,17	295	13. 5. 60	12,12	22,13	260
2. 3. 60	10,30	21,45	291	15. 5. 60	11,52	22,12	250
4. 3. 60	10,48	21,41	290	17. 5. 60	11,80	22,20	255
6. 3. 60	10,56	21,00	297	19. 5. 60	12,00	22,01	265
<u>Versuch 5</u>				<u>Versuch 11</u>			
14. 3. 60	11,24	22,17	281	13. 5. 60	9,20	19,12	331
16. 3. 60	10,84	21,98	271	15. 5. 60	8,56	19,08	338
18. 3. 60	10,96	21,94	294	17. 5. 60	8,64	19,00	334
20. 3. 60	11,00	22,21	289	19. 5. 60	8,92	19,08	340
<u>Versuch 6</u>				<u>Versuch 12</u>			
29. 3. 60	11,84	22,17	328	und			
31. 3. 60	11,20	22,48	321	<u>Versuch 13</u>			
2. 4. 60	11,40	22,46	317	keine Bestimmung.			
4. 4. 60	11,52	22,06	321				

Harnbefunde der Versuchsreihe IV

Datum	p _H	Alb.	Bil.	Datum	p _H	Alb.	Bil.
<u>Versuch 1</u>				<u>Versuch 7</u>			
5.2.60	8,0	-	-	11.4.60	9,0	-	-
7.2.60	8,0	-	-	13.4.60	9,5	-	-
9.2.60	9,0	-	-	15.4.60	9,0	-	-
11.2.60	9,5	-	-	17.4.60	8,5	-	-
<u>Versuch 2</u>				<u>Versuch 8</u>			
10.2.60	7,5	-	-	20.4.60	8,0	-	-
12.2.60	7,5	-	-	22.4.60	8,0	-	-
14.2.60	8,0	-	-	24.4.60	8,0	-	-
16.2.60	8,0	-	-	26.4.60	8,0	-	-
<u>Versuch 3</u>				<u>Versuch 9</u>			
22.2.60	8,5	-	-	29.4.60	7,0	-	-
24.2.60	8,5	-	-	1.5.60	7,5	-	-
26.2.60	9,0	-	-	3.5.60	8,0	-	-
28.2.60	9,0	-	-	5.5.60	8,0	-	-
<u>Versuch 4</u>				<u>Versuch 10</u>			
29.2.60	7,5	-	-	13.5.60	8,0	-	-
2.3.60	7,0	-	+	15.5.60	8,0	-	-
4.3.60	7,5	-	-	17.5.60	8,0	-	-
6.3.60	7,0	-	-	19.5.60	8,5	-	-
<u>Versuch 5</u>				<u>Versuch 11</u>			
14.3.60	7,0	-	-	13.5.60	8,5	-	-
16.3.60	7,0	-	-	15.5.60	8,0	-	-
18.3.60	6,5	-	-	17.5.60	8,5	-	-
20.3.60	6,0	-	-	19.5.60	8,5	-	-
<u>Versuch 6</u>				<u>Versuch 12</u>			
29.3.60	7,0	-	-	und			
31.3.60	8,0	-	-	<u>Versuch 13</u>			
2.4.60	8,0	-	-	keine Bestimmung.			
4.4.60	8,0	-	-				

Bei Verwendung von Ecobol bei Rindern ohne Xylocainzusatz traten bei intramuskulärer Verabreichung in die Halsmuskulatur in allen Fällen (Versuch 1 - 6) hochgradige Exzitationserscheinungen auf, die im Durchschnitt nach 15 Minuten wieder abklangen und unabhängig von der verabreichten Menge waren.

Zu einer lokalen Reaktion kam es bei Versuch 5 in Form einer leichten Umfangsvermehrung der linken Halsseite.

In den Versuchen 7 - 13 wurde Ecobol pro injectione mit 2 g% Xylocain-HCl angewandt. In den Versuchen 7 - 9 wurde es mit 50 % Gewichtsteilen CCl_4 , bei den Versuchen 10 - 13 mit 50 % Volumenteilen CCl_4 verwendet. Bei den Versuchen mit Xylocain-HCl-Zusatz fehlten Exzitationserscheinungen und lokale Reizerscheinungen während der Beobachtungszeit. Dies kam besonders deutlich in den Versuchen 3, 9 und 12, die alle am gleichen Tier durchgeführt wurden, zum Ausdruck.

Störungen des Allgemeinbefindens traten nur bei Versuch 1 in Form von verminderter Freßlust am Tag nach der Injektion auf.

Aus den Blutbildern (Versuch 1 - 11) kann als einzige Regelmäßigkeit am Tage nach der Injektion ein geringer Rückgang des Leukozytenwertes festgestellt werden. Er beträgt minimal 110 (Versuch 8) und maximal 1400 (Versuch 11) Leukozyten und war unabhängig von der Dosierung. Die Erythrozytenwerte, der Hb-Gehalt und das Differentialblutbild schwanken ohne erkennbare Regelmäßigkeit.

Bei den Bestimmungen des Calcium-, Kalium- und Natriumgehaltes des Serums (Versuch 1 - 11) zeigt nur der Calciumgehalt eine verwertbare Veränderung. Am Tage nach der Injektion kommt es zu einem Abfall der Werte von minimal 0,32 mg% (Versuch 1) bis maximal 0,76 mg% (Versuch 11); durchschnittlich um 0,54 mg%. Dabei läßt sich keine Abhängigkeit von der verwendeten Ecoboldosis erkennen. Die Veränderungen im Kalium- und Natriumgehalt des Serums können nicht gewertet werden, da sich keine Regelmäßigkeiten zeigen.

Die Reaktion des Harnes ergibt geringe Schwankungen des p_H -Wertes um die Ausgangswerte. Bilirubin trat im Harn von Versuch 4 am Tag nach der Ecobolapplikation auf. Die Prüfung auf Eiweiß war bei allen untersuchten Proben (Versuch 1 - 11) negativ.

Bei Versuch 7 - 9 wurde eine Laparaskopie zur Darstellung der Leber vorgenommen: Bei Versuch 7 am 5. Tag, bei Versuch 8 am 6. Tag und bei Versuch 9 am 7. Tag nach der Ecobolapplikation. Dabei zeigte die Leber stets ein normales Bild.

Die Tiere der Versuche 10 - 12 kamen am 9. bzw. 3. Tag post injectionem zur Schlachtung. Dabei konnten an den Injektionsstellen in der Muskulatur keine Veränderungen festgestellt werden. Die Lebern waren makroskopisch nicht verändert. Das histologische Bild des Parenchyms war ohne Besonderheiten. Bei Versuch 10 und 11 wurde eine Gallepigmentspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen festgestellt.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Aus den Versuchen der Versuchsreihe I ergibt sich, daß die subcutane Verabreichung von Hexachlorophen in einer Dosis von 15 - 30 mg/kg Körpergewicht an Schafe in Form einer Emulsion mit N-N-Dimethylacetamid möglich ist. Es rief in 6 von 7 Fällen an der Injektionsstelle keine lokalen Reizungen hervor. Bei 1 Schaf trat am Tage nach der Injektion ein geringes Infiltrat auf, das bereits nach einem weiteren Tag kaum mehr fühlbar war. Federman (1959) konnte dagegen bei Hexachlorophen - gelöst in Olivenöl - bei Schafen nach subcutaner Verabreichung keine lokale Verträglichkeit feststellen. Im Verlauf von 12 - 24 Stunden kam es bei seinen Versuchen zu umfangreichen Infiltraten an den Injektionsstellen, die erst nach 14 Tagen zum Teil zurückgingen. Federmann, Hirschler (1957) und Osinga (1960) stellten eine hohe Wirksamkeit von Hexachlorophen gegen Leberegel beim Schaf fest. Dieses Ergebnis konnte in meinen Versuchen durch 4 Schafe, die Leberegeleierausscheider waren, nach der Schlachtung bestätigt werden. In ihren Lebern waren keine Leberegel nachzuweisen.

Bei den Rindern der Versuchsreihe II konnte Hexachlorophen in der Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht in keine subcutan bzw. intramuskulär verträgliche Form übergeführt werden. In allen Fällen kam es zu lokalen Reizerscheinungen mit umfangreichen Schwellungen, unabhängig von der Art der verwendeten Emulsionen bzw. Lösungen in organischen Substanzen, wie N-N-Dimethylacetamid, Polyäthylenglykolmonomethyläther Molekulargewicht 400 und Tween 80, die an sich gut gewebsverträglich sind. Subcutane Unverträglichkeit von Hexachlorophen bei Rindern konnte Dorsman (1959) auch für alkoholische Lösungen und Osinga (1960) für ölige Lösungen in Olivenöl feststellen. Aus ihren und meinen Beobachtungen ergibt sich, daß dem Hexachlorophen allein die Ursache der lokalen Reizerscheinungen zuzuschreiben ist.

Die von Dorsman und von Osinga beschriebenen Intoxikationserscheinungen fand ich lediglich bei einem Rind bestätigt, dem das Hexachlorophen intramuskulär verabreicht worden war.

Da eine Beeinflussung des Blutbildes, des Calcium-, Kalium- und Natriumgehaltes des Blutserums und des Harnes durch Hexachlorophen nach Verabreichung dieses Mittels an Schafe und Rinder nicht beobachtet werden konnte, kann angenommen werden, daß Hexachlorophen hier keine nachteiligen Wirkungen ausübt.

Bei der subcutanen Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff in Form von Ecobol bei Merinofleischschafen (Versuchsreihe III) konnte die gute lokale und allgemeine Verträglichkeit sowie die fasciolicide Wirkung, die Ullrich (1958) beschreibt, bestätigt werden. Der Ort der Applikation - ob Linea anconaea, vor der Scapula oder an der Unterbrust - und die Dosierung - ob 4, 6 oder 8 ccm/10 kg Körpergewicht - spielten dabei keine Rolle.

Die Versuche mit Tetrachlorkohlenstoff in Form von Ecobol bei Rindern, in einer Dosierung von 20 bzw. 30 bzw. 40 ccm/Tier, dienten der Einführung dieses Mittels in die parenterale Leberegelbekämpfung bei dieser Tierart. Da es jedoch bei meinen Versuchen zu hochgradigen Exzitationserscheinungen kam, war für die Verwendung des Ecobol bei Rindern Vorbedingung, daß dem Mittel ein Lokalanaesthetikum mit sofort einsetzender Wirkung zugegeben wurde. Diesen Anforderungen genügte das in meinen Versuchen verwendete Lokalanaesthetikum Xylocain-HCl. Auch Lax und Koci (1959) hatten bei intramuskulärer Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in Form von volumengleichen Gemischen mit Paraffin erhebliche Unruheerscheinungen bei ihren Versuchstieren beobachtet, die sie durch Zugabe eines nicht näher bezeichneten Lokalanaesthetikums unterdrückten. Kovács (1959) verwandte als Lokalanaesthetikum Lidocain-Base.

Über die fasciolicide Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff in Form von Ecobol kann anhand der vorliegenden Untersuchungen keine Aussage gemacht werden, da die Versuche an leberegelfreien Rindern durchgeführt wurden. Von Veselova und Velikovskaja (1959), Kovács (1959) und Lax und Koci (1959) wird allerdings auf Grund von Untersuchungen an einem großen Tiermaterial von günstigen Erfolgen bei der Bekämpfung der Leberegelseuche der Rinder bei intramuskulärer Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff berichtet.

Das Blutbild zeigte bei den untersuchten Schafen und Rindern als Gemeinsamkeit einen geringen Rückgang des Leukozytenwertes am Tag nach der Injektion mit der Tendenz zur Normalisierung gegen Ende der Beobachtungszeit. Diesem Befund dürfte bei der Beurteilung der Verträglichkeit von Ecobol keine besondere Bedeutung für den Organismus beizumessen sein. Veselova und Velikovskaja (1959) beschreiben im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen einen Leukozytenanstieg nach intramuskulärer Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in Vaselineöl zu gleichen Teilen bei Rindern.

Von den Serumelektrolyten Ca, K und Na zeigte nur das Calcium einheitliche Veränderungen. Bei den Schafen kam es am Tag nach der Ecobolverabreichung zu einem Abfall des Calciumspiegels um 0,12 - 1,40 mg%, im Durchschnitt 0,80 mg%, bei Rindern zu einem solchen um 0,32 - 0,76 mg%, im Durchschnitt 0,54 mg%. Dabei war keine Abhängigkeit von der verwendeten Ecoboldosis erkennbar. Slanina, Popluhar und Vrzegula (1955) erwähnen eine am 4. Tag nach subcutaner Verabreichung von 10 - 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff beobachtbare Hypokalzämie. Stakiewics, Juszkiewics und Romanowska (1955) fanden nach subcutaner Applikation von 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff pro Schaf am 3. Tag ein Absinken des Calciumblutspiegels um 1,12 - 1,37 mg%. Der in meinen Versuchen festgestellte geringe Abfall des Calciumspiegels führte in keinem Fall zu hypokalzämischen Werten im Sinne einer sich klinisch manifestierenden Hypokalzämie.

Die Harnreaktionen zeigten in keinem Fall verwertbare Abweichungen von der Norm. Bilirubin im Harn, das in den Untersuchungen von Veselova und Velikovskaja (1959) bei 10 % der untersuchten Rinder nach intramuskulärer Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in Vaselineöl gefunden wurde, ließ sich von mir lediglich bei 1 Rind am 1. Tag nach der Injektion von 40 ccm Ecobol feststellen.

Die bei 3 Rindern in verschiedenen Abständen nach der Injektion durchgeführten Probepaparaskopien ließen keine Abweichungen vom normalen Leberbild erkennen. Dieser Befund, in Verbindung mit den bei 3 weiteren Rindern durchgeführten histologischen Untersuchungen des Leberparenchyms, das keine Veränderungen zeigte, spricht ebenfalls für die gute Verträglichkeit von Tetrachlorkohlenstoff in Form von Ecobol bei intramuskulärer Applikation bei Rindern.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Hexachlorophen wurde an 7 Heidschnucken und 8 Rindern bei subcutaner und bei einem Rind bei intramuskulärer Applikation auf lokale und allgemeine Verträglichkeit untersucht.

Mit einer Ausnahme wurde von den Heidschnucken Hexachlorophen in einer Dosis von 15 - 30 mg/kg Körpergewicht ohne Lokalreaktion vertragen. Allgemeinerscheinungen konnten bei keinem Tier beobachtet werden.

Bei allen mit 15 mg/kg Körpergewicht Hexachlorophen behandelten Rindern kam es zu Lokalreaktionen. Allgemeinerscheinungen traten nur bei 1 Tier auf.

Das Blutbild wurde durch Hexachlorophen weder bei Schafen noch bei Rindern verändert. Auch die Serumelektrolyte Ca, K und Na blieben von den verwendeten Hexachlorophendosen unbeeinflusst. Die Harnuntersuchungen ergaben keine Abweichungen von den Ausgangswerten.

Die Verträglichkeit von Tetrachlorkohlenstoff in Form von Ecobol wurde an 13 Merinofleischschafen (Dosis: 4 bzw. 6 bzw. 8 ccm/10 kg Körpergewicht) bei subcutaner und an 11 Rindern (Dosis: 20 bzw. 30 bzw. 40 ccm/Tier) bei intramuskulärer Applikation geprüft.

Die Allgemeinverträglichkeit war bei allen Schafen gut. Bei den Rindern konnte eine geringgradige Störung des Allgemeinbefindens nur in einem einzigen Fall nachgewiesen werden.

Die nach intramuskulärer Injektion von Ecobol an Rindern regelmäßig zu beobachtenden hochgradigen Schmerzaußerungen wurden durch Zusatz des Lokalanästhetikums Xylocain-HCl verhindert.

Lokalreaktionen traten bei 2 Schafen und 1 Rind auf.

Im Blutbild war bei allen Tieren am 1. Tag post injectionem ein leichter Rückgang der Leukozyten zu erkennen. Von den Serumelektrolyten Ca, K und Na fiel das Calcium am 1. Tag nach der Injektion geringgradig ab. Im Harn trat bei 1 Rind Bilirubin auf.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bathory u. Szabo
zit. nach V. Cielešky u. F. Kovács
(6)
2. Borey, J.
Parenterale Verabreichung von CCl_4 zur Behandlung der akuten Fasciolose der Schafe
Acta Vet. Hung. 6, 1956, 469
ref. Vet. Med. 11, 1958, 75
3. Brednow, K. und
Jensen, M.
Untersuchungen an Gallenfisteltieren über die Ausscheidung des CCl_4 in die Galle und über die Einwirkung des Mittels auf die Gallensekretion.
TR 35, 1929, 921
4. Camou, R.
zit. nach Ullrich, K. (38)
5. Christle, G. I. und
Judah, J. D.
Mechanism of action of CCl_4 on liver cells
Proc. Roy. Soc., London, Ser. B 142, 1954, 241
6. Cielešky, V. und
Kovács, F.
The effect of CCl_4 on the milk and milk products of cattle.
Acta Vet. Hung. 9, 1959, 441
7. Dorsman, W.
Hexachlorophene (G - 11) against liver flukes (Fasciola hepatica) in cattle.
Tijdschr. Diergeneeskde 84, 1959, 100
8. Egyed, M. und
Nemeséri, L.
Behandlung der Leberegelkrankheit von Schafen durch parenterale Applikation von CCl_4
Ung. Veterinärmed. Bl. 11, 1956, 201
9. Ehrlich, L., Lui, A. und
Winterhalter, M.
Über die fasciolicide und ovicide Wirkung des CCl_4
DTW 65, 1958, 323
10. Federmann, M.
Die Behandlung des Leberegelbefalles bei Schafen und Rindern mit Bilevon (Hexachlorophen Bayer)
DTW 66, 1959, 526

11. Ganslmayer, R. Die Behandlung der Leberegelkrankheit mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Verhältnisse auf diesem Gebiet in Kroatien.
DTW 52, 1944, 69
12. Grabda, E. und Grabda, J. Versuch zur subcutanen Applikation des CCl_4 bei egelkranken Schafen
Med. Wet. Warszawa 10, 1954, 703
ref. Vet. Med. 8, 1955, 329
13. Grawert und Eichmann Halogenierte Kohlenwasserstoffe als Leberegelmittel für Rinder.
TR 36, 1930, 679
14. Gregg und Zopff J. Am. Pharm. Assoc. 40, 1951, 390
15. van Grembergen, M. Zur Ernährung von *Fasciola hepatica*
Ann. Soc. Roy. Zoolog. de Belgique 81, 1950, 15
16. Hauschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme-Verlag, Leipzig, 1957
17. Harris, M. M. und Lang, B. Effect of administration of aminoacids on circulating eosinophils and lymphocytes in normal and adrenalectomized rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80, 1952, 664
18. Hilz, K. und Scheuble, R. Versuche zur Behandlung der Leberegelseuche bei Schafen und Rindern.
MTW 79, 1928, 401
19. Hirschler, K. Prüfung von Wurmmitteln und pharmakodynamisch wirkenden Substanzen auf Leberegelwirksamkeit bei kleinen Wiederkäuern.
Diss. Wien 1957
20. Horvath, F. zit. nach Cielešky, V. und Kovács, F. (6)
21. Kaltenbach, A. Über die Wirkung des CCl_4 auf das Blutbild weißer Ratten.
WTM 46, 1959, 529
22. Keusch, A. Über die Wirkung des CCl_4 und C_2Cl_6 auf *Fasciola hepatica*
Diss. Zürich 1951

23. Kiessling, W. Vergleichende Untersuchungen über Chlor-
derivate des Methans, Äthers und Äthylens
am isolierten Froschherzen.
Biochem. Z. 114, 1921, 292
24. Kovács, F. Zur Therapie der Leberegelkrankheit bei Rin-
dern mit intramuskulär verabreichtem CCl_4
Acta Vet. Hung. 9, 1959, 197
25. Lamson, P. D., The pharmacology and toxicology of CCl_4
Gardner, G. H. et al. J. Pharm. Exp. Therap., Baltimore, 22, 1923, 215
26. Lämmler, G. Die Chemotherapie der Fasciolose
Arzneimittelforschung 5, 1955, 497
27. Lax, T. und Koci, J. Zur Behandlung der Distomatose des Rindes.
Veterinarstvi 1959, 335
28. Lienert, E. Auf welchem Wege gelangt CCl_4 im Wirts-
tier zum Leberegel?
WTM 46, 1959, 629
29. Maloff Arch. Exp. Path. 134, 1928, 186
30. Marek, J. Erfolgreiche Behandlung der Leberegel-
krankheit.
DTW 25, 1917, 299
31. Montgomerie, R. F. CCl_4 in liver rot of sheep
J. Comp. Path. Therap. 39, 1926, 113
32. Nöller, W. und Vorversuche zur Bekämpfung des Leberegels,
Schmid, F. insbesondere mit parenteral zu verabreichen-
den Mitteln.
TR 33, 1927, 851
33. Osinga, A. Die Anwendung von Hexachlorophen (G - 11)
bei Distomatose von Rindern und Schafen.
Tijdschr. Diergeneeskde 85, 1960, 529
34. Osman, S. M., Muran, S. Bull. Fac. Med. Istanbul 18, 1955, 192
und Necmeddin, M. ref. Chem. Zbl. 49, 1956, 13485
35. Robbins, B. H. The absorption, distribution and excretion of
 CCl_4 in dogs under various conditions.
J. Pharm. Exp. Therap., Baltimore, 37, 1929, 203

36. Sebera, E. In vitro-Versuche mit in Galle suspendierten Leberegeln zwecks Aufdeckung von Beziehungen zwischen in vitro-Versuchen und in vivo-Verhältnissen.
Diss. Wien 1955
37. Stakiewics, G.,
Juszkiewics, T. und
Romanowska, M. Untersuchungen des Ca - P - Glukose - und Cholesterol-Blutspiegels nach Applikation von CCl_4
Med. Wet. Warszawa 11, 1955, 673
ref. Vet. Med. 9, 1956, 406
38. Ullrich, K. Behandlungsversuche mit einem parenteral verabreichbarem Leberegelmittel bei Schafen.
BMTW 71, 1958, 201
39. Veselova, T.P. und
Velikovskaya, Y. A. Parenteral carbon tetrachloride therapy in bovine fascioliasis.
Veterinarija, Moscow, 36, 1959, 39
ref. Vet. Bull. 30, 1960, 19
40. Wells, H. S. A quantitative study of the absorption and excretion of the anthelmintic dose of CCl_4
J. Pharm. Exp. Therap., Baltimore, 25, 1925, 235
41. Wilson, T. und
Blakemore, F. A note on the susceptibility of cattle to CCl_4
Vet. Rec. 1930 I, 141
ref. Jahresber. Vet. Med. 50, 1931, 396
42. Winterhalter, M. und
Delak, M. Die parenterale Anwendung von CCl_4 .
III.: Subcutane Applikation von CCl_4 bei Schafen.
Vet. Arch. Zagreb 25, 1955, 68
43. Winterhalter, M. und
Delak, M. Die parenterale Anwendung von CCl_4 .
V.: Subcutane Applikation von CCl_4 bei Rindern.
Vet. Arh. Zagreb 26, 1956, 487
44. Winterhalter, M.,
Rukarina, J. und
Levi, C. Die intraruminale Applikation von CCl_4 bei der Therapie der Leberegelkrankheit des Rindes.
Vet. Arh. Zagreb 27, 1957, 227

Für die Überlassung des Themas sowie
für die jederzeit gewährte Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit möchte
ich meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. K. Ullrich, mei-
nen ergebensten Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 30. August 1933 wurde ich als Sohn des Maschinen-Ingenieurs Theodor Strehl und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Burkhardt in Nürnberg geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich 1944 in die Oberrealschule in Nürnberg ein und bestand dort 1953 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und schloß es am 29. Juli 1958 mit der Tierärztlichen Staatsprüfung ab. Die tierärztliche Bestallung erhielt ich am 15. Juli 1959.

